

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НАЗАРОВА Анастасия Владимировна

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ
ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ
И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

НАЗАРОВА Ольга Анатольевна

Иваново – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Основные концепции патогенеза гипертонической болезни	11
1.2. Концепция сосудистого ремоделирования	17
1.3. Ремоделирование сосудов крупного и среднего калибра при гипертонической болезни	21
1.4. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни	27
1.5. Взаимосвязь структурно-функциональных изменений различных отделов сосудистого русла	34
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II И III СТАДИЙ	56
3.1. Клиническая характеристика больных	56
3.2. Структурно-функциональные особенностей сердца и параметры центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью	59
Глава 4. СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ С УЧЕТОМ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ	63

Глава 5. НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	73
Глава 6. ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II И III СТАДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, СОСУДИСТОЙ ЭЛАСТИЧНОСТИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	81
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Как известно, одно из главных мест в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности принадлежит гипертонической болезни (ГБ). Согласно статистическим данным, в настоящее время распространенность артериальной гипертонии (АГ) среди населения РФ составляет около 40%, причем в наступившем столетии этот показатель практически не имеет тенденции к снижению [3].

В основе патогенеза гипертонической болезни (ГБ) лежит нарушение интегральной функции системы кровообращения, в связи с чем выявление прямых и косвенных признаков изменения всех ее звеньев имеет большое значение для оценки тяжести патологического процесса. В последние годы благодаря результатам многочисленных исследований появилось более четкое понимание того факта, что у пациентов с ГБ имеет место характерное поражение сосудов, в том числе микроциркуляторного звена [83–85, 185, 192, 219]. Таким образом, проблема сосудистых изменений на фоне ГБ, с одной стороны, представляет интерес для клиницистов, поскольку сосудистое русло можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень, с другой – является весьма актуальной темой для дальнейших исследований, способствующих более полному раскрытию патогенетических аспектов заболевания. В настоящее время в научной литературе описаны основные морфофункциональные изменения микроциркуляторного русла при ГБ, сформулированы концепции эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистого ремоделирования, разработана теория «микроциркуляторное русло как орган-мишень АГ» [5, 84, 106, 195, 221].

Процессы ремоделирования, происходящие на макро- и микроваскулярном уровнях, изначально являясь адаптивными, при дальнейшем течении ГБ приобретают патологический характер. Установлено, что аорте и другим крупным сосудам эластического типа принадлежит самостоятельная роль в прогрессировании ГБ. Повышение ригидности артерий может приводить к изменению гемодинамических параметров, ответственных за уровень систолического артериального давления, а также вызвать потенциальное нарушение коронарного кровообращения во время диастолы [143]. Нарушения микроциркуляции являются важным элементом патогенеза ГБ, приводят к ухудшению тканевого метаболизма и увеличению внутрисосудистого сопротивления. Изменения микрососудов миокарда имеют большое значение в развитии ишемической болезни сердца (ИБС), а также сердечной недостаточности на фоне ГБ [120, 214]. Таким образом, поражение сосудов различного калибра вносит существенный вклад в возникновение и прогрессирование повреждения органов-мишеней при ГБ, что в свою очередь непосредственно связано с развитием сердечно-сосудистых осложнений и ассоциированных клинических состояний.

Вышеизложенные факты определяют интерес многих исследователей к проблеме сосудистых нарушений при ГБ, однако, несмотря на широту затронутых клинических аспектов, остается неосвещенным ряд частных вопросов. В литературе практически отсутствуют сведения о связи изменений эластических свойств сосудов крупного и среднего калибра с микроциркуляторными расстройствами. Представляется актуальным изучение взаимовлияния параметров центральной, периферической гемодинамики и особенностей геометрии левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с неосложненной и осложненной формами ГБ. Полученные данные, возможно, будут способствовать более полному пониманию механизмов развития и прогрессирования ГБ с целью оптимизации алгоритмов диагностики и лечения данного заболевания.

Цель научного исследования – выделить особенности микроциркуляторных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью во взаимосвязи с поражением отдельных органов-мишеней и сопутствующей стабильной ишемической болезнью сердца для обоснования дополнений к алгоритму диагностики и лечения данного заболевания.

Задачи научного исследования

1. Дать характеристику состояния микроциркуляции у пациентов с гипертонической болезнью II стадии в зависимости от поражения различных органов-мишеней.
2. Выявить особенности микроциркуляции у лиц с гипертонической болезнью при сопутствующей стенокардии напряжения I–II функциональных классов.
3. Установить взаимосвязь микроциркуляторных нарушений с изменением эластичности стенки артерий крупного и среднего калибра, состоянием центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий.
4. Определить клиническое значение совместной оценки микроциркуляторных расстройств и изменений эластичности сосудистой стенки у лиц с гипертонической болезнью II и III стадий.

Научная новизна исследования

Получены дополнительные данные о стадийности микроциркуляторных расстройств у лиц с гипертонической болезнью в зависимости от варианта поражения органов-мишеней и в ассоциации со стабильной ишемической болезнью сердца. При наличии микроальбуминурии изменения тканевого

кровотока представлены функциональными нарушениями преимущественно спастического характера, а при развитии гипертрофии левого желудочка и присоединении стенокардии напряжения I–II функциональных классов – более частым формированием застойно-стазического типа микроциркуляции и отчетливым снижением уровня тканевой перфузии.

Доказана сопряженность развития значимых нарушений микроциркуляции с ухудшением эластичности сосудистой стенки и изменениями параметров центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий.

Установлено, что значимые микроциркуляторные расстройства у лиц с гипертонической болезнью чаще регистрируются при наличии гипертрофии левого желудочка, а также при повышении скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа более 9 м/с.

Практическая значимость исследования

Доказано, что наличие у лиц с гипертонической болезнью таких субклинических признаков поражения органов-мишеней, как гипертрофия левого желудочка и повышение скорости распространения пульсовой волны, в отличие от микроальбуминурии, ассоциируется с более частым формированием застойно-стазического гемодинамического типа микроциркуляции.

Показано, что развитие у лиц с гипертонической болезнью сопутствующей ишемической болезни сердца (в виде стенокардии напряжения I–II функционального класса) сопровождается усугублением микроциркуляторных расстройств.

Определено значение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа (более 9 м/с), ассоциирующееся с наличием значимых расстройств микроциркуляции у пациентов с гипертонической болезнью.

Предложены показания для выполнения лазерной доплеровской флоуметрии с целью оценки состояния микроциркуляции у пациентов с гипертонической болезнью.

Обоснованы дополнения к алгоритму обследования пациентов с гипертонической болезнью с целью ранней диагностики значимых микроциркуляторных расстройств и своевременной их коррекции.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Состояние микроциркуляции у пациентов с гипертонической болезнью характеризуется усугублением нарушений тканевого кровотока и механизмов регуляции, увеличением частоты встречаемости патологических гемодинамических типов при наличии гипертрофии левого желудочка и сопутствующей стабильной ишемической болезни сердца в виде стенокардии напряжения I и II функциональных классов.
2. Нарушения микроциркуляции у лиц с гипертонической болезнью II и III стадий сопряжены со снижением эластичности сосудистой стенки и отклонениями в состоянии центральной гемодинамики.
3. Оценка микроциркуляции в ходе обследования пациентов с гипертонической болезнью (с учетом разработанных показаний) позволяет выявить значимые нарушения и дифференцированно подходить к выбору антигипертензивной терапии для коррекции параметров тканевой перфузии.

Апробация результатов исследования

Основные положения работы представлены и обсуждены на российской конференции «Артериальная гипертония: спорные и нерешенные вопросы» (Ярославль, 2009), 91-й ежегодной Итоговой научно-практической конферен-

ции студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки», проводимой в рамках Областного фестиваля «Молодые ученые – развитию Ивановской области» (Иваново, 2011), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2011 и 2012), IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Микроциркуляция в клинической практике», посвященной 100-летию со дня рождения профессора В. В. Куприянова (Москва, 2012), 92-й ежегодной Итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки», посвященной 110-летию со дня рождения профессора С. Д. Носова (Иваново, 2012), IX Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия: вчера, сегодня, завтра» (Иваново, 2013), III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014).

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы научного исследования включены в цикл лекций, семинарских и практических занятий по кардиологии для врачей-интернов, ординаторов и кардиологов на кафедре терапии и общей врачебной практики ИПО ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. Рекомендации, разработанные на основе полученных результатов, используются в практике работы кардиологического отделения № 1 ОБУЗ «Кардиологический диспансер» (г. Иваново), где выполнялось настоящее исследование.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и образования Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, 4 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 8 рисунками, содержит два клинических примера. Список литературы включает 230 источников, из них 134 отечественных и 96 зарубежных.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Основные концепции патогенеза гипертонической болезни

На современном этапе развития общества заболевания сердечно-сосудистой системы продолжают удерживать лидирующую позицию в структуре смертности населения, являясь одной из самых актуальных проблем клинической медицины и неизменно привлекая к себе внимание специалистов для дальнейшего совершенствования методов диагностики и лечения [23].

Заболеваемость артериальной гипертензией (АГ) во всем мире носит характер пандемии. Несмотря на развитие специализированной кардиологической помощи, АГ в Российской Федерации также остается значимой медико-социальной проблемой. Это связано, во-первых, с большой распространенностью данного заболевания, а во-вторых, с тем, что АГ считается одним из важнейших факторов риска серьезных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда и инсульта, в значительной степени определяющих высокий уровень инвалидизации и летальности. Результаты исследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации» в 2009 году, демонстрируют широкую распространенность АГ среди населения – у 40,8%, в том числе у 36,6% мужчин и у 42,9% женщин. Информированность пациентов о наличии у них заболевания составляет от 83,9 до 87,1%. При этом только 69,0% больных с АГ принимают гипотензивные препараты, а целевой уровень артериального давления (АД) достигнут лишь у 23,0% из них [3]. Отмечается возрастающее распространение АГ среди молодого трудоспособного населения [3]. У людей среднего и пожилого возраста уровень АД связан с сосудистой и общей летальностью

сильной прямой и непрерывной связью без признаков снижения риска, как минимум, до уровня АД 115/75 мм рт. ст. [65].

Известно, что важнейшими органами-мишенями при АГ являются сердце, почки, кровеносные сосуды, головной мозг, глаза.

Эссенциальная АГ относится к числу заболеваний, развивающихся под воздействием совокупности неблагоприятных факторов, к которым относятся генетическая предрасположенность, психоэмоциональный стресс, абдоминальное ожирение, курение, чрезмерное потребление поваренной соли и алкоголя, низкая физическая активность [31].

Среди современных концепций патогенеза ГБ можно выделить две основные группы. Ряд авторов рассматривает повышение уровня АД как результат нарушений его регуляции, другие считают гипертонию болезнью приспособления.

К первой группе может быть отнесена теория нейрогенного происхождения АГ, в изучение которой большой вклад внесли Г. Ф. Ланг и А. Л. Мясников. В силу того, что развитие психоэмоционального напряжения сопровождается гиперпродукцией и увеличенным выбросом катехоламинов, тесно взаимосвязанной с этим подходом можно считать концепцию возрастания тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) (дисбаланса внутри нее) как ведущего механизма развития ГБ [8, 12]. Гиперсимпатикотония, «симпатическая доминанта», и увеличение суточной экскреции катехоламинов особенно характерны для ранних стадий ГБ [18]. В качестве причин симпатикотонии у больных с ранними проявлениями АГ рассматриваются различные патогенетические механизмы [82, 87]. В ряде случаев это может быть обусловлено нарушением способности нервных окончаний к обратному захвату норадреналина, следствием чего становится более длительный контакт медиатора с рецептором. Кроме того, у таких пациентов имеет место гиперчувствительность адренорецепторов артерий к вазоконстрикторному воздействию катехоламинов. На ранних этапах развития ГБ нарушения

в сердечно-сосудистой системе носят преимущественно функциональный характер и проявляются тахикардией, вазоконстрикцией и повышением сократимости сердечной мышцы [93, 133]. Медиаторы симпатической нервной системы (СНС) адреналин и норадреналин оказывают не только прессорное действие, но и стимулируют процессы клеточного роста и пролиферации, увеличивают синтез белка, что способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы [63, 166].

Данные о нарушении барорецепторного рефлекса у больных АГ также свидетельствуют в пользу концепции «АГ – болезнь нарушения регуляции АД». Известно, что у преобладающей части пациентов с ГБ во всех возрастных группах отмечено угнетение эфферентного кардиохронотропного компонента барорефлекса наряду с недостаточной активацией его эфферентного сосудистого компонента [34].

Ряд авторов рассматривает в качестве основной причины формирования ГБ нарушения со стороны механизмов регуляции водно-солевого обмена. В этом случае отправной точкой является задержка натрия и воды в организме с последующим развитием гиперволемии и, как следствие, АГ. Предполагается, что снижение экскреции натрия связано как с нарушением функции почечных канальцев при нефросклерозе, так и с усилением эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и СНС, снижением эффективности функционирования систем натрийуретических пептидов [102].

«Мембранная» теория, сформулированная Ю. В. Постновым и С. Н. Орловым, предполагает, что у больных ГБ имеет место врожденный дефект плазматических мембран, способствующий угнетению трансмембранного транспорта ионов кальция [97]. В результате концентрация кальция в цитоплазме клеток увеличивается, возрастает контрактильность миоцитов сосудистой стенки и миокарда, а также повышается тонус СНС, что сопровождается гиперсекрецией кортизола и инсулина. Эти явления закономерно приводят к повышению АД, морфологическим изменениям сердца и сосудов.

Важным этиопатогенетическим механизмом, принимающим участие в возникновении и развитии ГБ, является дисфункция эндотелия [21, 136]. К важнейшим функциям эндотелия относится сенсорная, заключающаяся в улавливании гемодинамических и гуморальных сигналов, а также реализация биологических ответов, оказывающих влияние на структуру сосудистой стенки. Высокое гидравлическое давление (так называемый «стресс сдвига») способствует механическому повреждению эндотелиальных клеток, в результате чего повышается проницаемость сосудистой стенки [164, 178]. Увеличивается экспрессия вазоконстрикторов, прокоагулянтных медиаторов и митогенных факторов (эндотелийзависимый контрактильный фактор, тромбоксан А₂, простагландины H₂ и F₂, лейкотриены С и D, эндотелины, тромбоцитарный фактор роста) [202], а также матричных белков (коллагена) и протеиназ [168], происходит накопление в интиме моноцитов (макрофагов) и атерогенных липопротеинов. В условиях нейрогуморального дисбаланса вазодилататоры (оксид азота, простаглицлин, брадикинин, простаглицлин E₂, эндотелийзависимый фактор деполяризации, ацетилхолин) не способны вызвать адекватное расслабление сосудов. Эндотелий принимает непосредственное участие в деятельности РААС, в нем синтезируется ангиотензинпревращающий фермент и содержатся рецепторы к ангиотензину II. Циркулирующий ангиотензин II, являясь основным эффектором РААС, обладает мощным прессорным действием, опосредованным АТ₁-рецепторами, стимулирует гипертрофию и пролиферацию гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов, усиливает апоптоз эндотелиальных клеток сосудов, увеличивает образование межклеточного матрикса, способствует развитию перекисного окисления липидов. Таким образом, эндотелиальная дисфункция и РААС не только участвуют в регуляции сосудистого тонуса, но и играют одну из ключевых ролей в ремоделировании сердечно-сосудистой системы, процессе атерогенеза.

Теории «ГБ как следствие нарушения адаптации» пытаются объяснить не как, а почему развивается гипертония. К ним может быть отнесена теория

А. Guyton, предполагающая, что повышение АД является компенсаторной реакцией, способствующей сохранению адекватного баланса жидкости и электролитов в организме [34]. Н. Н. Савицкий и I. Page рассматривали увеличение АД как способ компенсации снижения перфузии тканей. Н. Н. Савицкий высказал предположение, что АГ может приводить к увеличению тканевого кровотока, угнетенного за счет нарушения функционирования механизма последовательного открытия и закрытия капилляров (механизм А. Крога) [104]. Представляет немалый интерес «мозаичная теория» I. Page, сформулированная в 1970-х гг., согласно которой АГ компенсирует уменьшение объема перфузии тканей, наступающее в результате влияния комбинации таких факторов, как изменение эластичности сосудов, вязкость крови, ударный объем, просвет сосудов, объем циркулирующей крови и реактивность, неадекватное воздействие нервных и химических факторов [34].

Подходом, объединяющим две вышеуказанные концепции, являются теории, рассматривающие АГ как проявление срыва естественных адаптационных возможностей на фоне расстройства ведущих механизмов регуляции АД. Согласно этой концепции, биологически неоправданное (т. е. не связанное с возрастающей физической нагрузкой, более частое и длительное) увеличение АД является следствием воздействия на организм совокупности поведенческих (активное и пассивное курение, употребление алкоголя, гипокинезия, нарушения диеты и ожирение) и стрессогенных (социальная напряженность, урбанизированная среда) факторов [34]. В основе АГ при этом лежит спазм сосудов резистивного звена, обусловленный активацией РААС. В случае сохранности резервных возможностей механизмов регуляции АД АГ можно считать ситуационно оправданной реакцией. Однако имеющиеся генетически детерминированные расстройства механизмов регуляции АД, например, дисфункция эндотелия способны инициировать избыточную пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и гиперпродукцию коллагена, неизбежно приводящие к ремоделированию сосудов. Следствием ремоделирования сосудов является стабилизация АГ.

Известно, к основным гемодинамическим факторам, обуславливающим уровень АД, относятся: ОПСС или просвет сосудов резистивного звена (артериол и прекапилляров), минутный объем кровообращения, вязкость крови, объем циркулирующей крови, а также общее эластическое сопротивление или упругое напряжение стенок аорты и ее крупных ветвей [119].

Исследование гемодинамики при ГБ позволило выделить достаточно большое количество вариантов ее изменений. В частности, по данным М. С. Кушаковского, при стабильной форме АГ существуют пять типов гемодинамических расстройств, а при лабильной – три. Однако повышение величины ударного объема происходит лишь в 20% всех случаев, тогда как повышение ОПСС – в 80–90% [52]. Следовательно, при ГБ главной особенностью гемодинамических изменений является именно повышение ОПСС, а основным плацдармом морфологических и функциональных изменений – резистивные сосуды. Необходимо отметить, что по вектору снижения радиуса просвета сосудов (артерии крупного и среднего калибра – артериолы – прекапиллярные сфинктеры) отмечается различная эффективность влияния на них (а именно на величину просвета) нервных и гуморальных факторов [160]. В указанном направлении повышается роль гуморальных факторов, что может быть отражением эволюционной трансформации значимости нервной и гуморальной регуляции. Известно, что в процессе фило- и онтогенеза именно гуморальные механизмы развиваются раньше [187].

Анализ особенностей гемодинамики при ГБ демонстрирует три вероятных варианта ее формирования [187]:

- в результате первичного спазма резистивных сосудов и повышения ОПСС;
- вследствие первичного нейрогенного (гиперсимпатикотония) увеличения минутного объема кровообращения (сердечного выброса) с последующей системной ауторегуляцией и повышением ОПСС;
- вследствие первичного увеличения минутного объема сердца, вызванного задержкой ионов натрия и возрастанием внутрисосудистого

объема жидкости, с последующей системной ауторегуляцией и повышением ОПСС.

Таким образом, современное понимание патогенеза ГБ строится на представлении о ней как о мультифакторном полигенном заболевании, являющемся следствием взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды с возможными изменениями ведущей роли того или иного патогенетического механизма с возрастом.

Основными патогенетическими механизмами, реализующими действие триггерных факторов и приводящими к формированию ГБ, служат гиперфункция СНС и/или дисбаланс ВНС и активация и/или дисбаланс РААС. Дисбаланс двух основных систем, регулирующих АД, приводит к функциональным и структурным патофизиологическим последствиям. Функциональными последствиями активации СНС и РААС могут быть: дисфункция эндотелия, изменение функции клеточных мембран, инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, нарушение функции почек (задержка натрия и воды, гломерулярная гиперфльтрация), увеличение объема циркулирующей крови, функциональная констрикция артериол и вен, повышение пред- и постнагрузки. Структурные последствия проявляются ремоделированием сердечно-сосудистой системы и специфических органов-мишеней (гипертрофия сосудистой стенки и миокарда, уменьшение числа нефронов и фильтрационной поверхности почек, разрежение микрососудистого русла).

1.2. Концепция сосудистого ремоделирования

Известно, что суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений зависит от величины АД, имеющих сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных состояний, а также от поражения органов-мишеней, в том числе сосудистой стенки [92]. Согласно современным представлени-

ям, сосуды (периферические артерии) рассматриваются как один из главных органов-мишеней, поражение которого во многом определяет прогноз при ГБ.

АГ – важный фактор риска развития структурно-функциональных нарушений во всех отделах сосудистого русла (от микроциркуляторного звена до крупных сосудов, в том числе аорты) [78]. Строение стенок кровеносных сосудов разнообразно на всем протяжении кровяного русла, начиная от многослойной эластичной аорты с толщиной стенки 5–10 мкм, и заканчивая многочисленными капиллярами, стенки которых состоят из одного слоя эндотелиальных клеток [29].

Преобладающие компоненты артериальной стенки, обеспечивающие ей эластичность, – коллаген и эластин. Третий компонент – гладкомышечные клетки, не рассматривающиеся как эластичный материал, но участвующие в растяжении. Содержание эластина и коллагена различно для центральных и периферических артерий. Так, аорта характеризуется преобладанием эластина, а периферические сосуды – коллагена и гладкомышечных клеточных элементов. Сосудистая стенка представляет собой активный орган, структурные компоненты которого: эндотелиальные, гладкомышечные клетки, фибробласты – объединены в единую сеть сложных взаимодействующих процессов. Сосуды обладают способностью улавливать изменения внутренней среды, интегрировать полученные сигналы через сеть межклеточных взаимодействий и изменять собственные структуру и функции под влиянием локального образования медиаторов [9, 77].

Процесс ремоделирования сердечно-сосудистой системы затрагивает сердечную мышцу, артерии крупного и мелкого калибра [134]. При этом более выраженная ответная реакция на увеличение уровня АД должна наблюдаться в сосудах, имеющих наименьший просвет [106].

С позиций современной науки, ремоделирование сосудов рассматривается как их структурно-функциональная модификация, имеющая компенса-

торно-приспособительный характер и развивающаяся в условиях стабильного повышения АД [164]. Этот процесс состоит из двух последовательных стадий:

- стадия функциональных изменений сосудов, обусловленная вазоконстрикцией вследствие нарастания трансмурального давления и нейрогормональной стимуляции;
- морфологическая стадия, при которой уменьшение просвета сосудов связано с их структурными изменениями, а именно с утолщением медиального слоя сосудистой стенки.

На второй стадии процесс ремоделирования сосудистой стенки заключается в увеличении содержания внеклеточного коллагена, гипертрофии гладкой мускулатуры сосудов с последующей дегенерацией и гиалинозом миоцитов, увеличении ригидности сосудистой стенки и относительном уменьшении диаметра просвета сосуда [159].

В основе сосудистого ремоделирования лежит взаимодействие процессов клеточного роста, гибели клетки (апоптоза), миграции клеток, воспаления, фиброза, образования и деградации внеклеточного матрикса. Большую роль в развитии структурных изменений сосудистой стенки отводят взаимоотношению процессов пролиферации гладкомышечных клеток и их апоптоза [197]. Этот аспект еще до конца не изучен, однако известно, что апоптоз гладкомышечных клеток инициирует высвобождение митогенов (основной фактор роста фибробластов) и провоспалительных цитокинов (моноцитарный хемотаксический белок MCP-1), что может способствовать нарушению регресса гиперплазии интимы сосудов [132, 197]. Таким образом, при апоптозе отмечается двойственный эффект: происходит уменьшение числа миоцитов в стенке сосудов, а также возникают благоприятные условия для активации процесса гиперплазии интимы и мышечного слоя.

Биологический процесс сосудистого ремоделирования может быть разделен на несколько этапов:

- улавливание сигналов, вызванных изменением гемодинамических сил или гуморальных факторов;

- передача этих сигналов внутрь клетки и прилегающим клеткам;
- синтез и высвобождение и/или активация веществ-медиаторов, оказывающих влияние на клеточный рост, клеточную гибель или миграцию клеток, а также на компоненты внеклеточного матрикса.

Комплекс вышеуказанных процессов способствует формированию структурных изменений в стенке сосудов [132].

Изменению гемодинамических условий принадлежит едва ли не ведущая роль в запуске сосудистого ремоделирования. На сосудистую стенку оказывают влияние такие факторы, как скорость кровотока (напряжение сдвига), внутрисосудистое давление и давление окружающих тканей. В зависимости от изменения баланса гемодинамических сил будут наблюдаться различные варианты изменения сосудистого русла.

Исследователи условно выделяют несколько типов ремоделирования сосудов при ГБ [121, 164].

Первый тип (гипертрофия стенок) характеризуется увеличением отношения толщина стенки/просвет сосуда в ответ на длительное повышение АД, либо за счет гипертрофии мышечного и субэндотелиального слоев сосудистой стенки, либо за счет перестройки ее клеточных и неклеточных элементов.

При втором типе (дилатация и общее увеличение сосуда с формированием аневризм) за счет стабильно повышенной скорости кровотока или уменьшения клеточного состава сосудистой стенки и активного протеолиза компонентов матрикса наблюдаются выраженное увеличение внутреннего и наружного диаметров сосуда при незначительном изменении толщины стенки, дезорганизация клеточного и неклеточного компонентов сосудистой стенки, уменьшение отношения толщина стенки/просвет сосуда.

Третий вариант сосудистого ремоделирования (разрежение сосудистой сети) формируется при длительном снижении кровотока и заключается в уменьшении толщины стенки сосуда, а также его внутреннего и наружного диаметров, полном анатомическом закрытии сосуда.

Спектр структурных изменений кровеносных сосудов при сердечно-сосудистой патологии в целом достаточно широк. Архитектоника сосудистой стенки существенно изменяется и при ее повреждении. В данном случае происходит образование неоинтимы, представляющее собой часть репаративной реакции. Атеросклеротический процесс также считается одним из проявлений сосудистого ремоделирования [164, 225].

Итак, ремоделирование исходно представляет собой адаптивный процесс в ответ на длительные изменения гемодинамических условий, и при некоторых состояниях (например, беременность, интенсивные физические нагрузки, выраженное изменение массы тела) адаптивный характер этого процесса сохраняется, однако при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем процесс ремоделирования приобретает патологическое течение и становится причиной развития сосудистых осложнений. Процессы ремоделирования затрагивают артерии различного калибра, в том числе резистивные сосуды (артериолы, мелкие артерии), которые влияют на величину ОПСС и в значительной степени определяют уровень АД. Отмечается общность изменений на макро- и микрососудистом уровнях, заключающихся в увеличении толщины медиального слоя стенки крупных артерий и артериол, чему способствуют процессы гиперплазии (увеличение количества клеток) и/или гипертрофии (увеличение клеточной массы) гладких миоцитов.

1.3. Ремоделирование сосудов крупного и среднего калибра при гипертонической болезни

Эпидемиологические исследования показали, что поражение крупных артерий – важный и независимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [140, 142, 149, 180, 224].

Основными функциями артерий крупного калибра являются проводящая и демпфирующая, которые обеспечивают доставку необходимого количества крови к периферическим тканям в условиях относительно стабильного АД. Нарушение демпфирующей (связанное с увеличением жесткости артериальной стенки) или проводящей функций (обусловленное уменьшением просвета или окклюзией сосуда) способствует увеличению систолического и пульсового давления, уменьшению диастолического давления, ускорению отражения пульсовой волны [90]. В результате этого происходит увеличение постнагрузки на ЛЖ, развивается его гипертрофия и ухудшается коронарный кровоток [187, 191].

Поражение артерий крупного и среднего калибра при ГБ (гипертоническая макроангиопатия) реализуется в виде следующих основных морфологических изменений: гипертрофии гладкомышечных клеток и утолщения медиальной оболочки сосудистой стенки, уменьшения диаметра просвета артерии и соотношения эластин/коллаген, увеличения внеклеточного матрикса. Эти процессы нередко сопровождаются повреждением эндотелия, ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза [168, 182]. Перечисленные структурные изменения в артериях сочетаются с повышением тонуса гладкой мускулатуры сосудов. В итоге жесткость артерий крупного и среднего калибра увеличивается (уменьшается их эластичность).

Для характеристики эластичности сосудистого русла используют следующие понятия: растяжимость (податливость), жесткость (ригидность), эластичность (количественная характеристика растяжимости), комплаенс артерий, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) [145]. Показатель СРПВ находится в прямой взаимосвязи с жесткостью артериальной стенки и обратно пропорционален ее растяжимости [57, 86]. Важными свойствами артерий считаются эластичность и растяжимость. Благодаря эластическим свойствам артерий, в особенности аорты, происходит сглаживание (амортизация) периодических систолических волн кровотока, т. е. прерывистые колеба-

ния, производимые сокращениями ЛЖ, трансформируются в непрерывный периферический кровоток [70]. Эластичность аорты позволяет уменьшить постнагрузку на ЛЖ, снижает его конечные систолический и диастолический объемы [69]. В свою очередь растяжимость определяется структурой стенки артерии (коллагеновые волокна в гораздо большей степени противодействуют растяжению стенки, чем эластические), тонусом гладкой мускулатуры артериальной стенки, уровнем АД [171].

Существуют различия в изменениях, происходящих в сосудах эластического и мышечного типов. Диаметр крупных эластических артерий (аорты и сонной артерии) увеличивается. По-видимому, этот процесс является пассивным. Под воздействием повышенного АД растягивается артериальная стенка, в то время как увеличенная толщина комплекса интима-медиа нормализует ее напряжение [186, 210]. Диаметр крупных мышечных артерий (бедренной, плечевой, лучевой) не увеличивается, однако их стенка утолщается, а отношение стенки артерии/просвет возрастает. В мелких резистивных сосудах мышечного типа уменьшение диаметра сосудистого отверстия обусловлено их эуτροφическим ремоделированием [210]. Ограничение вазодилататорного резерва и активация вазомоторных ответов развиваются вследствие уменьшения максимальной вазодилатации [228]. Рядом авторов высказано предположение, что величина сопротивления в артериях без чрезмерного сужения их просвета обеспечивается именно этими процессами [191].

Результаты многих исследований свидетельствуют, что эссенциальная АГ приводит к снижению растяжимости, эластичности артерий крупного и среднего калибра, что клинически проявляется увеличением СРПВ [141, 205, 206]. Этот факт имеет немаловажное патогенетическое значение для формирования специфических морфофункциональных изменений в сердечно-сосудистой системе.

В клинические рекомендации ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ, рекомендации Европейского общества кардиологов включена

оценка жесткости артерий с определением СРПВ в качестве тестируемого параметра для диагностики поражения органов-мишеней [125, 165]. Кроме того, увеличение СРПВ рассматривается как фактор, влияющий на прогноз у пациентов с ГБ [165].

Определение СРПВ – наиболее простой неинвазивный воспроизводимый метод оценки жесткости артерий [229]. Каротидно-фemorальная СРПВ может быть определена непосредственно и соответствовать модели артериальной системы, основанной на оценке пульсовых волн [28, 46]. Наибольшее клиническое значение имеет СРПВ вдоль аорты и аорто-подвздошного сегмента, поскольку именно аорта и ее первые крупные ветви встречают ударную волну, генерируемую ЛЖ, депонируют часть объема сердечного выброса во время систолы и восстанавливают его во время диастолы, обеспечивая тем самым непрерывность тока крови [189]. Следовательно, именно эти отделы ответственны за большинство патофизиологических эффектов артериальной жесткости. Каротидно-фemorальная СРПВ использовалась для исследования прогностического значения аортальной жесткости в эпидемиологических исследованиях [142, 143].

К настоящему времени результаты многих клинических и экспериментальных исследований позволили детерминировать факторы, влияющие на эластичность артерий.

У пациентов с ГБ величина АД и возраст считаются значимыми характеристиками, влияющими на жесткость сосудистой стенки [15]. Доказано, что повышение жесткости артерий с возрастом является естественным физиологическим процессом. В процессе старения эластические волокна соединительной ткани подвергаются дегенеративным изменениям, пропорциональным увеличению отложения гликозаминогликанов, кальция и коллагена. В итоге в медиальной оболочке кровеносных сосудов развиваются фиброзно-склеротические явления. При повышенном АД ускоряются возрастные инволюционные изменения в самой сосудистой стенке и образование атеросклеротических бляшек. Зависимость СРПВ от возраста при ГБ отмечена во многих

исследованиях [141, 206, 222]. Есть сообщения о том, что у больных АГ СРПВ увеличивается с возрастом быстрее, чем у лиц с нормальным АД. Наличие атеросклеротического процесса также вносит свой вклад в увеличение жесткости артерий [91, 227].

Снижение растяжимости артерий, связанное с возрастом, влияет на барорефлекторный механизм регуляции сердечной деятельности [25]. Чувствительность барорецепторов сонных артерий снижается с закономерным падением податливости стенки артерий. Этот эффект обусловлен также изменениями структуры сосудистой стенки в области каротидного синуса, что снижает его способность к деформации в зависимости от колебаний АД. Была получена линейная зависимость между податливостью стенки артерии и барорефлекторной чувствительностью [173].

В дополнение к возрасту, по данным литературы, у пациентов с ГБ величина АД также оказывает влияние на СРПВ. В исследованиях показана зависимость каротидно-фemorальной и плечелодыжечной СРПВ от систолического АД [141, 206], каротидно-фemorальной – от среднего АД [147] и различных видов СРПВ – от уровня диастолического АД [147]. Данная особенность, вероятно, связана с циркуферентным напряжением стенки сосуда при повышении АД. Эластичность определенного сегмента артериального русла зависит от величины растягивающего давления, определяемого средним АД. Чем выше внутрисосудистое давление, тем большая роль в распределении нагрузки отводится коллагеновым волокнам и, соответственно, тем меньше эластичность сосуда [153].

Еще одним фактором, участвующим в формировании патологических изменений в сосудистой стенке, является продолжительность заболевания. Выявлена статистически значимая зависимость между показателями жесткости артерий преимущественно эластического типа и длительностью гипертонической болезни [146].

Примечательно, что в отличие от лиц с нормальным АД у пациентов с ГБ показатели СРПВ в меньшей степени зависят от гендерной принадлежно-

сти, антропометрических данных (индекса массы тела и окружности талии), отягощенной по заболеваниям сердечно-сосудистой системы наследственности, курения [141, 157, 198].

Влияние на величину СРПВ таких факторов, как уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и глюкозы крови, представляется весьма неоднозначным. Результаты некоторых исследований подтверждают связь СРПВ с ними [141, 206], другими же авторами она не была обнаружена [139].

Кроме того, изменения СРПВ при АГ ассоциированы с наличием гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [135, 183], сахарного диабета 2 типа [155], инсулинорезистентности [184], состоянием эндотелия и тонусом гладкой мускулатуры сосуда [195], активностью симпатической нервной системы, низкой физической активностью [203], увеличением ЧСС и уровня креатинина плазмы выше 8 мг/л [208], повышением содержания гомоцистеина [201].

Получены данные, свидетельствующие в пользу генетического аспекта в развитии ригидности сосудистой стенки. Установлена роль полиморфизма генов рецепторов к ангиотензину-II I типа, фибриллина I, эндотелина, эндотелиновых рецепторов [137, 158].

Увеличение жесткости артериальной стенки ассоциировано с рядом негативных последствий. Среди них повышение систолического АД вследствие меньшего расширения крупных артерий эластического типа в систолу, а также увеличение потребности миокарда в кислороде в результате повышения систолического АД и конечного систолического напряжения стенки ЛЖ. Помимо вышеуказанных факторов повышение ригидности сосудистой стенки может способствовать нарушению коронарного кровообращения во время диастолы [68, 209].

В артериях крупного и среднего калибра при ГБ происходят функциональные и структурные изменения, в результате которых снижается эластичность сосудистой стенки и формируются предпосылки для более раннего и

быстро прогрессирующего развития атеросклеротического процесса. Морфологические изменения в крупных артериях, оцениваемые по таким показателям, как растяжимость, жесткость, эластичность, СРПВ, комплаенс артерий (ёмкость), имеют важное значение для своевременной оценки риска сердечно-сосудистых осложнений. Каротидно-феморальная СРПВ наиболее точно характеризует жесткость аорты, считается «золотым стандартом» оценки артериальной жесткости и независимым предиктором летальности при кардиоваскулярной патологии [100, 103].

1.4. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни

Невозможно объективно оценить состояние гемодинамики в целом без тщательного изучения микроциркуляторных изменений, основываясь лишь на характеристике сосудов крупного и среднего калибра. В последние годы проблема микроциркуляции, в частности изменения сосудов микроциркуляторного русла на фоне ГБ, привлекает внимание многих исследователей и клиницистов. Значение капиллярного русла для системы кровообращения сложно переоценить, ведь именно на капиллярном уровне происходят основные метаболические процессы, эффективность которых обеспечивает поддержание гомеостаза всех органов и систем организма [51, 119]. Другой важнейшей задачей микроциркуляторного русла (МЦР) считается предупреждение избыточных перепадов гидростатического давления, отрицательно влияющих на капиллярный обмен. Резистивные сосуды – артериолы и вены в пре- и посткапиллярной областях сосудистого русла соответственно – обеспечивают регионарное распределение сердечного выброса [119, 127].

В настоящее время вклад механических факторов, таких как напряжение сдвига и трансмуральное напряжение, в ремоделирование сосудов при ГБ не подвергается сомнению [101]. В отличие от крупных артерий, реагирую-

щих на их повышение вазодилатацией, в сосудах резистивного звена эти факторы способствуют рефлекторному спазму, ограничивающему давление на капиллярную стенку.

Известно, что при большинстве форм ГБ повышено общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) [20]. Особенно это характерно для поздних стадий (установившейся ГБ), когда сердечный выброс, как правило, не изменен, а повышение АД определяется, главным образом, увеличенной сосудистой резистентностью. Наличие прямой взаимосвязи между сосудистой резистентностью и уровнем АД, как было показано в работах В. Folkow, может быть объяснено законом Лапласа (давление равно отношению напряжения к радиусу) [159, 161].

Расстройства системы микроциркуляции, в особенности касающиеся артериол как основных резистивных сосудов, считаются важнейшим механизмом повышения ОПСС, следовательно, и АД при АГ [212, 219]. Результаты исследований G. W. Schmidt-Schonbein et al. наглядно продемонстрировали, что сокращение диаметра артериолы на 13% приводит к повышению АД на 48–50 мм рт. ст. в условиях постоянного тока крови [212]. Ключевыми факторами, способствующими формированию повышенной резистентности при ГБ, являются количество и диаметр активно функционирующих микрососудов, вязкость протекающей по ним крови, а также общая длина и геометрия микрососудистой сети [225]. В патологическом процессе участвуют все перечисленные звенья.

Условно выделяют три варианта морфофункциональных изменений сосудов микроциркуляторного русла при ГБ [73]:

- нарушение регуляции тонуса сосудов с относительным преобладанием вазоконстрикторных явлений;
- нарушение структуры резистивных сосудов, увеличение соотношения толщины стенки к диаметру просвета сосуда, застой в венулах;
- уменьшение плотности микроциркуляторного русла (рарефикация).

- Эти изменения и вносят вклад в снижение интенсивности кровотока в МЦР.

Различают несколько типов ремоделирования резистивных сосудов на фоне ГБ [226].

Эутрофическое ремоделирование характеризуется уменьшением внешнего диаметра и просвета сосуда, увеличением отношения «толщина медики / просвет сосуда». При этом выраженность медиального слоя остается практически неизменной. Такой вариант наблюдается при «мягком» и непродолжительном течении ГБ. Жесткость сосудистой стенки сохраняется на прежнем уровне.

При гипертрофическом ремоделировании артерий малого калибра и артериол происходит увеличение отношения «медиа/просвет сосуда» и утолщение медиального слоя сосудистой стенки. Может встречаться при симптоматических АГ, в первую очередь при реноваскулярной форме.

При гипотрофическом ремоделировании наблюдается уменьшение толщины мышечного слоя и увеличение просвета сосуда. Такие изменения возможны на фоне активной гипотензивной терапии, под воздействием которой происходит регрессирование гипертрофии медиальной оболочки артериальной стенки.

Механизмы, запускающие процесс ремоделирования, достаточно многообразны. В первую очередь, это гемодинамический фактор, или внутрисосудистое давление. Доказано, что повышение АД при стабильной АГ само по себе способствует развитию гипертрофии сосудистой стенки. Во-вторых, это комплекс нейрогуморальных факторов, среди которых основная роль принадлежит РААС и СНС, а также эндотелиальным веществам (оксид азота и эндотелины). Немаловажное значение имеет и наследственный фактор [60].

Рарефикация представляет собой уменьшение плотности микрососудистой сети или уменьшение количества функционирующих микрососудов [193]. Это явление наблюдается при разных вариантах АГ.

Процессы разрежения микрососудов протекают в два этапа. Первый по существу является функциональным и характеризуется превалирующим влиянием вазоконстрикторных нейро-гуморальных стимулов на действующую капиллярную сеть. Важно отметить, что на этой стадии количество активно функционирующих капилляров может увеличиться и даже вернуться к нормальному под воздействием факторов, способствующих вазодилатации [154].

Отличительной чертой второго этапа рарефикации МЦР является морфологическая редукция микрососудов, т. е. изменения приобретают органический характер. Количество активно функционирующих капилляров не возвращается к нормальному, и даже максимальная дилатация действующих микрососудов не способна поддерживать тканевую перфузию на прежнем уровне. Апоптоз, дистрофические изменения эндотелиоцитов и атрофия гладкомышечных клеток сосудистой стенки способствуют органической рарефикации [196]. Н. А. Struijker-Boudier et al. предложили гипотезу, согласно которой разрежение МЦР является следствием дисбаланса между факторами ангиогенеза и антиангиогенеза с преобладанием последних [221].

Thoma выдвинул три постулата: 1) число микрососудов зависит от генетических влияний и метаболических потребностей тканей; 2) диаметр сосуда зависит от потока протекающей по нему крови; 3) толщина сосудистой стенки зависит от величины трансмурального напряжения [160]. В настоящее время эти положения детально расшифрованы.

Начальные этапы развития ГБ характеризуются увеличением одного из важнейших показателей насосной функции сердца – сердечного выброса. В то же самое время система микрососудов разнонаправленно отвечает на рост АД, хотя ее основной компенсаторно-приспособительной целью остается снижение нагрузки на капиллярную стенку. При наличии достаточных резервных возможностей происходит открытие ранее не функционирующих капилляров, повышается объемная скорость кровотока, а давление на стенку

капилляров и общее сопротивление микрососудистой сети снижаются. В случае, когда повышенный сердечный выброс воздействует на капиллярную сеть в течение длительного временного интервала, реализуется так называемый «эффект Bayliss», который впервые был описан еще в 1902 году. Он представляет собой сокращение просвета резистивных сосудов, а иногда даже его полное закрытие, обусловленное спазмом прекапиллярных сфинктеров, которые демпфируют давление на капиллярную стенку. Такая реакция наиболее характерна для сосудов преимущественно мышечного типа. При этом наблюдается повышение общей сосудистой реактивности на фоне сокращения площади поперечного сечения просвета микрососудов. Конечным звеном в цепи вышеуказанных событий становится процесс запустевания, разрежения (рарефикации) мелких артериол и капилляров, наблюдаемый как у животных, так и у человека [226].

Некоторые наблюдения позволяют предполагать, что микроциркуляторные нарушения, в частности рарефикация, могут быть не следствием, а причиной АГ. Т. Ф. Antonios et al. показали, что структурная рарефикация может быть найдена уже на ранних стадиях ГБ [138, 218]. Более того, она была обнаружена у здоровых лиц с наследственной предрасположенностью к гипертонии [218]. Таким образом, первичные анатомические нарушения МЦР, в частности подавление ангиогенеза и нарушение роста микрососудов, могут лежать в основе ГБ.

Благодаря разреженности МЦР увеличивается диффузионное расстояние между клетками и капиллярами, что лежит в основе ограничения перфузии органов и тканей и, как следствие, их ишемии при ГБ. Особенно большое значение эти нарушения приобретают для сердца, почек и головного мозга.

Результатом микроциркуляторных расстройств является перераспределение потоков крови – так называемый феномен «обкрадывания». Его суть заключается в том, что необходимая часть крови движется не по капиллярному

руслу, а по сосудам с гораздо большим просветом, что в итоге способствует возникновению метаболических нарушений в соответствующих органах [20].

На протяжении последних 15–20 лет и в настоящее время при исследовании состояния системы микроциркуляции в различных тканях довольно широко используется метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), которая позволяет оценить уровень тканевой перфузии в целом, а также дать детальную характеристику состояния и регуляторных механизмов кровотока в МЦР [50, 99]. Метод основан на регистрации динамики кровотока в МЦР (собственно флоуметрия) с помощью зондирования ткани лазерным излучением с дальнейшей обработкой отраженного от ткани излучения, которая базируется на эффекте Доплера. Доплер-эффект заключается в изменении длины волны низкочастотного гелий-неонового лазера, отраженной от клеток крови, преимущественно эритроцитов, движущихся через поверхностные микрососуды. Зафиксированный сигнал пропорционален средней скорости и количеству эритроцитов, перемещающихся через определенный объем ткани в единицу времени. В свою очередь число эритроцитов зависит от количества активно функционирующих капилляров [42]. Луч лазера проникает в кожу на глубину до 1,5 мм и дает информацию о кровотоке в поверхностно расположенных микрососудах [72]. Регистрируется движение эритроцитов в капиллярах сосочкового слоя кожи, артериолах, венолах и артериоловеноулярных анастомозах поверхностных и срединных слоев [39]. Вклад капилляров в совокупный ЛДФ-сигнал составляет менее 10%, микрососудов субпапиллярного сплетения – более 90% [41].

В микроциркуляторном русле регистрируются различные виды колебательных процессов, каждому из которых свойственны определенные амплитуды и частоты. Учитывая то, что в системе кровообращения микрососуды являются связующим звеном между артериальными и венозными сосудами, в них следует ожидать наличия как артериальных, так и венозных ритмов флуктуаций потока эритроцитов [38].

Кожа является наиболее оптимальной областью для исследования микроциркуляции с помощью ЛДФ. Помимо ее доступности, это обусловлено еще и тем, что кожные сосуды способны быстро и разнообразно отвечать на воздействие всевозможных стимулов изменением величины своего просвета. В основе лежат явления вазодилатации и вазоконстрикции, вызванные сосудодвигательными нервами [213]. При сердечно-сосудистой патологии считается целесообразным исследование микроциркуляции методом ЛДФ в области предплечья, исходя из следующих обстоятельств [110]:

- эта область является зоной, кожные участки которой рефлекторно связаны с сердцем (зона сердца Захарьина – Геда);
- эта область наиболее адекватно отражает кровоток в нутритивном русле, поскольку здесь мало артериоловеноулярных анастомозов;
- кровоток на данном участке менее подвержен внешним воздействиям.

К преимуществам ЛДФ, помимо неинвазивности, многие авторы относят объективность и точность благодаря возможности длительной экспозиции, воспроизводимость, а также высокую чувствительность по отношению к малейшим изменениям кровотока [14, 73, 105].

Расстройства микроциркуляции становятся одним из ведущих звеньев патогенеза ГБ, способствуют возникновению и прогрессированию поражения органов-мишеней – гипертрофии миокарда ЛЖ, гипертензивной нефропатии, цереброваскулярной патологии [94]. Уменьшение плотности микрососудов в комбинации с изменениями реологических свойств крови способствует снижению тканевой перфузии и транспорта кислорода к тканям, а кроме того приводит к росту периферического сопротивления и АД [16]. Исходя из этого, АГ можно рассматривать как прогрессирующий ишемический синдром с вовлечением макро- и микроциркуляции [43].

Различные звенья МЦР способны отвечать на стимулы как единая целостная система, которая может адаптироваться к меняющимся условиям

тканевого обмена и характеризуется большой пластичностью. Поэтому детальное изучение структуры и функции одной доступной для исследователя области вполне может дать представление о состоянии микроциркуляции в целом [107].

1.5. Взаимосвязь структурно-функциональных изменений различных отделов сосудистого русла

В последние годы выполняется ряд исследований, имеющих своей целью изучение закономерностей изменений сосудов различного калибра, в том числе и микроциркуляторного звена, на фоне ГБ. Наиболее вероятным общим пусковым фактором развития этих патологических процессов признана эндотелиальная дисфункция, приводящая к смещению баланса медиаторов в сторону вазоконстрикторов и повышению сосудистого тонуса. Патологические отклонения в системе микроциркуляции, изменения стенок сосудов крупного и среднего калибра, эндотелиальная дисфункция играют существенную роль в развитии таких состояний, как ГБ, метаболический синдром, множественное атеросклеротическое поражение сосудов, а также хроническая ИБС. При этом изменения крупных сосудов, сказывающиеся, в частности, на таком показателе, как СРПВ, приводят к изменениям на микроциркуляторном уровне. И наоборот, повышение периферического сопротивления, rareфикация капиллярной сети повышают ригидность сосудистой стенки, усугубляя течение ГБ. Результаты исследования, проведенного Н. Debbabi et al. (2006), демонстрируют наличие обратной корреляционной зависимости между жесткостью артериальной стенки и плотностью капиллярной сети [172]. Однако и у лиц с нормальными показателями АД в группе контроля авторами были обнаружены подобные изменения. У пациентов с эссенциальной АГ

на рарефикацию капиллярной сети оказывали влияние курение и ожирение – важнейшие признанные факторы сердечно-сосудистого риска. Положительное воздействие адекватной антигипертензивной терапии на плотность капиллярной сети указывает на вероятную причинно-следственную связь между ней и центральным аортальным давлением [172]. Однако это является предметом дальнейшего изучения.

Несмотря на значимые достижения в изучении характера поражения сосудов различного калибра при ГБ, остается немало вопросов, на которые только предстоит ответить. Во-первых, нет количественных критериев изменения сосудов МЦР, объемных и скоростных характеристик микроциркуляции. Во-вторых, отсутствуют убедительные данные, позволившие бы однозначно утверждать, являются микроциркуляторные расстройства причиной или все же следствием АГ. В-третьих, нет точных данных о взаимосвязи микроциркуляторных нарушений с поражением сосудов крупного и среднего калибра, то есть какой вклад вносят отклонения на уровне сосудов МЦР в изменение состояния стенки магистральных артерий (скоростные и амплитудные характеристики пульсовой волны). В-четвертых, имеет место разноречивый характер описаний особенностей сосудов МЦР у пожилых больных, необходимо уточнение влияния фактора возраста на состояние капиллярного кровотока. Наконец, не менее важен вопрос, чем обусловлены протективные эффекты антигипертензивных средств в отношении МЦР.

Таким образом, дальнейшее изучение состояния микроциркуляции и сосудов крупного и среднего калибра на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, является перспективным научным направлением, разработка которого может предоставить новые данные для более глубокого понимания происхождения различных симптомов заболевания и оказать помощь при дифференцированном подборе медикаментозной терапии.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на клинической базе ОБУЗ «Кардиологический диспансер» (г. Иваново). В соответствии с целями и задачами работы обследовано 110 человек в возрасте от 30 до 62 лет.

Контрольная группа (30 человек, из них 13 мужчин и 17 женщин, средний возраст – $49,4 \pm 5,6$ года) была сформирована из числа проходивших профилактический осмотр в «Центре здоровья» при ОБУЗ КД. В ходе медицинского обследования все лица, включенные в контрольную группу, были признаны практически здоровыми.

Основную группу составили 80 пациентов с ГБ II и III стадий, АГ 1–3 степени: 39 мужчин (49,0%) и 41 женщина (51,0%), средний возраст – $52,9 \pm 8,7$ года.

Критериями исключения из исследования считались: вторичные АГ; нарушения сердечного ритма и проводимости, в т. ч. экстрасистолы высоких градаций и мерцательная аритмия; пороки сердца; сахарный диабет I и II типов; хронические заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации функции или в период обострения; острые инфекционные заболевания; лихорадка неясного генеза; другие тяжелые заболевания (онкологические, неврологические, гематологические, эндокринологические); окклюзирующие заболевания магистральных артерий конечностей; болезнь и синдром Рейно; поражения кожи в месте наложения датчика. В исследование также не включались пациенты с тяжелой кардиоваскулярной патологией (крупноочаговый инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, стенокардия напряжения III и IV функциональных классов, хроническая сердечная недостаточность II–IV функциональных классов по NYHA). На момент включения в исследование пациенты не получали регулярной гипотензивной терапии. В дальнейшем им назначалась комбинированная антигипертензивная терапия согласно действующим стандартам и клиническим рекомендациям.

Обязательным условием включения пациентов в исследование являлось их личное согласие.

Пациентам с ГБ проводилось клиническое обследование в соответствии с рекомендациями ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» [125], включающее:

- сбор жалоб и анамнеза с уточнением наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний;
- физикальное обследование;
- общие анализы крови и мочи;
- биохимический анализ крови с определением концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицеридов, креатинина, глюкозы, калия и натрия;
- определение уровня микроальбуминурии (в суточной моче);
- электрокардиографию в 12 стандартных отведениях на аппарате «CardimaxFX-326U» («FukudaDenshi», Япония).

Оценка величины суммарного сердечно-сосудистого риска проводилась методом стратификации по общепринятым правилам [125].

Пациентам с сопутствующей стабильной ИБС также выполнялась велоэргометрическая проба на автоматизированном комплексе «Schiller» СН-6340 («ВААР», Швейцария) методом непрерывно возрастающей ступенчатой нагрузки, начиная с 25 Вт, с ее увеличением через 3 минуты на 25 Вт [17]. ЭКГ-контроль осуществлялся с применением аппарата «Cardiette» («H&C Medical Devices», Италия).

Структурно-функциональные параметры сердца оценивали при эхокардиографическом исследовании на аппарате «LOGIQ 500» («General Electric», США) с использованием М- и В-режимов в стандартных эхокардиографических позициях в соответствии с рекомендациями Американского эхо-

кардиографического общества (ASE) [230]. Учитывались следующие структурные параметры сердца:

- диаметр левого предсердия (ЛП), размеры правого предсердия (ПП);
- диаметр правого желудочка (ПЖ);
- диаметр корня аорты;
- конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ);
- конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ);
- толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (Тд ЗСЛЖ);
- толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (Тд МЖП).

Определяли параметры систолической функции ЛЖ – ударный объем (УО) и фракцию выброса (ФВ) по методу L. Teicholz. Масса миокарда ЛЖ определялась в соответствии с рекомендациями ВНОК по скорректированной кубической формуле ASE. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) вычисляли как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по номограмме D. Dubois. При значениях ИММЛЖ 125 г/м² и более у мужчин и 110 г/м² и более у женщин констатировали гипертрофию ЛЖ согласно рекомендациям ВНОК [125].

Геометрию ЛЖ определяли с учетом показателя относительной толщины его стенок по формуле:

$$\text{ОТС ЛЖ} = \frac{2 \cdot \text{Тд ЗСЛЖ}}{\text{КДР ЛЖ}},$$

где ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки ЛЖ; Тд ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка.

Согласно классификации A. Ganau, E. D. Fronlich et al. выделяли следующие варианты геометрии ЛЖ [162]:

- нормальную геометрию ЛЖ (ИММЛЖ менее 125 г/м² у мужчин и менее 110 г/м² у женщин, ОТС ЛЖ менее 0,45);

- концентрическое ремоделирование ЛЖ (ИММЛЖ менее 125 г/м^2 у мужчин и менее 110 г/м^2 у женщин, ОТС ЛЖ более 0,45);
- эксцентрическую гипертрофию ЛЖ (ИММЛЖ более 125 г/м^2 у мужчин и более 110 г/м^2 у женщин, ОТС ЛЖ менее 0,45);
- концентрическую гипертрофию ЛЖ (ИММЛЖ более 125 г/м^2 у мужчин и более 110 г/м^2 у женщин, ОТС ЛЖ более 0,45).

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по результатам исследования трансмитрального кровотока в режиме импульсного доплера из апикальной четырехкамерной позиции по соотношению пиков E, отражающих максимальную скорость тока крови в ЛЖ после открытия митрального клапана (в начале диастолы), и A, отражающих максимальную скорость тока крови в ЛЖ после сокращения предсердий (в конце диастолы). Выделяли три типа диастолической дисфункции ЛЖ: нарушение релаксации ($E/A < 1$), псевдонормализацию ($E/A \geq 1$) и рестриктивный тип ($E/A \gg 1$) [130].

Полученные эхокардиографические показатели интерпретировали с учетом нормативов, представленных в таблице 1 [113].

Таблица 1

Эхокардиографические показатели у здоровых лиц
(по А. В. Струтынскому)

Показатель	Значения
ЛП, мм	36–40
ПЖ, мм	12–25
КСР ЛЖ, мм	22–38
КДР ЛЖ, мм	38–56
Тд ЗСЛЖ, мм	8–11
Тд МЖП, мм	7–10
УО, мл	60–80
ФВ, %	55–65

О характере функционирования центральной гемодинамики у пациентов с ГБ судили по следующим показателям [27, 130]:

- ударный индекс (УИ, мл/м²) – отношение ударного объема к площади поверхности тела:

$$\text{УИ} = \text{УО} / S,$$

где УО – ударный объем, мл; S – площадь поверхности тела, м², определяемая по номограмме D. Dubois.

- минутный объем кровообращения (МОК, л/мин) – произведение ударного объема и частоты сердечных сокращений. Величину должного МОК рассчитывали на основании табличных данных об уровне основного обмена с учетом напряженности метаболических процессов, возрастной и гендерной принадлежности [27]:

$$\text{МОК} = \text{УО} \cdot \text{ЧСС},$$

где УО – ударный объем, л; ЧСС – частота сердечных сокращений, уд./мин;

- сердечный индекс (СИ, л/мин/м²) – отношение минутного объема кровообращения к площади поверхности тела:

$$\text{СИ} = \text{МОК} / S,$$

где МОК – минутный объем кровообращения, л/мин; S – площадь поверхности тела, м²;

- общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин×с/см⁻⁵) – отношение среднего давления, выраженного в динах, к минутному объему сердца в кубических сантиметрах, приведенному к одной секунде:

$$\text{ОПСС} = \frac{\text{АД}_{\text{ср}} \times 1333 \times T}{\text{МОК}},$$

где АД_{ср} – среднединамическое давление, мм рт. ст.; 1333 – коэффициент для перевода АД_{ср} из мм рт. ст в дини, T – 60 секунд; МОК – где МОК – минутный объем кровообращения, л/мин;

$$АД_{ср} = \frac{АД_{д} + (АД_{с} - АД_{д})}{3},$$

где АД_с – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; АД_д – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.;

- удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) – общее периферическое сопротивление в пересчете на единицу площади поверхности тела:

$$УПСС = ОПСС / S = АД_{ср} / СИ,$$

где УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление, у. е.; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, дин×с/см⁻⁵; S – площадь поверхности тела, м²; АД_{ср} – среднее артериальное давление, мм рт. ст.; СИ – сердечный индекс, л/мин/м².

Показатель УПСС является более индивидуализированной величиной.

Интерпретация параметров центральной гемодинамики проводилась с учетом нормативных значений, представленных в таблице 2 [130].

Таблица 2

Гемодинамические показатели у здоровых лиц
по данным эхокардиографии

Показатель	Мужчины	Женщины
УИ, мл/м ²	36–47	35–41
СИ, л/мин/м ²	2,4–3,6	2,2–3
ОПСС, дин×с/см ⁻⁵	1200–1650	1360–1780

Выделяли следующие варианты расстройств центральной гемодинамики (Кушаковский М. С.) [52]:

- 1 тип – периферическое сопротивление повышено при нормальном МОК;
- 2 тип – МОК увеличен, а периферическое сопротивление остается неизменным;

- 3 тип – периферическое сопротивление снижено, однако не в состоянии компенсировать влияние значительно увеличенного МОК;
- 4 тип – МОК и периферическое сопротивление повышены;
- 5 тип – периферическое сопротивление значительно увеличено на фоне снижения МОК.

Исследование состояния микроциркуляции выполнялось методом ЛДФ с применением компьютеризированного одноканального лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-02» – исполнение 1 (НПП «Лазма», Россия). Выбор данного метода обусловлен тем, что ЛДФ позволяет оценить как общий уровень периферической перфузии, так и особенности функционирования, регуляции кровотока в МЦР [26]. Нами использовался блок анализатора с одним лазером, излучающим в видимой красной области спектра (канал КР), глубина сканирования составляла около 1 мм, диаметр исследуемых капилляров – около 10 мкм, а диапазон скорости перемещения потока клеток крови находился в интервале 0,01–10 мм/с. Обработка зарегистрированных данных осуществлялась с помощью прилагаемого программного обеспечения.

При выполнении обследования соблюдали условия, выработанные группой стандартизации ЛДФ Европейского общества по контактному дерматиту [151]. За два часа до начала исследования исключался прием пациентами пищи и жидкости, курение. Перед началом диагностики 15–20 минут отводилось на адаптацию обследуемых к условиям помещения. Во время регистрации показателей температурный режим в помещении поддерживался в интервале от +21 до +24°C. При регистрации исходной ЛДФ-граммы пациент находился в положении лежа на спине, руки вытянуты параллельно туловищу. Необходимыми условиями являлись его пребывание в состоянии полного физического и психического покоя, а также отсутствие внешних раздражителей. Датчик фиксировался в точке, расположенной на 3–4 см выше проекции основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей по срединной линии, на наружной (задней) поверхности левого предплечья. Зона тестирова-

ния оставалась открытой. Несмотря на достаточно плотное прилегание датчика к кожным покровам, не допускалось сдавливание им окружающих тканей. Кроме того избегали и чрезмерной подвижности световода. В границах зоны сканирования велась регистрация движения эритроцитов. Сама же зона представляла из себя полусферу около 1 мм в диаметре. В течение десяти минут производилась запись исходной ЛДФ-граммы [54]. В дальнейшем выполняли компьютерную обработку полученной ЛДФ-граммы в соответствии с рекомендациями [54].

На первом этапе исследования определялись интегральные показатели базального кровотока:

- 1) показатель микроциркуляции (ПМ) – величина среднего потока крови в интервалах времени регистрации или его среднее арифметическое значение, измеряемое в перфузионных единицах (перф. ед.). Изменение ПМ отражает увеличение или уменьшение интенсивности тканевой перфузии. На величину ПМ оказывают влияние многие факторы. Важнейшие из них – скорость движения эритроцитов, тканевой гематокрит, число активно функционирующих капилляров, а также физические характеристики самого прибора [54, 73]. Зависимость результирующего сигнала флоуметрии от состояния микроциркуляции может быть представлена выражением:

$$\text{ПМ} = K \cdot N_{\text{эр}} \cdot V_{\text{ср}},$$

где ПМ – показатель микроциркуляции, перф. ед.; K – коэффициент пропорциональности ($K = 1$), $N_{\text{эр}}$ – количество эритроцитов, $V_{\text{ср}}$ – средняя скорость эритроцитов в зондируемом объеме, м/с.

- 2) показатели variability микрососудистого кровотока:
 - среднеквадратическое отклонение ПМ, или σ (перф. ед.), – среднее колебание перфузии относительно среднего значения ПМ за определенный промежуток времени. Параметр отражает изменчивость перфузии во времени, т. е. среднюю модуля-

цию кровотока во всех диапазонах частот. В целом это дает возможность охарактеризовать глубину патологических изменений в системах регуляции кровотока на уровне тканей – повышение σ обусловлено более интенсивным функционированием регуляторных механизмов [54];

- коэффициент вариации тканевого кровотока (K_v , %) – соотношение степени вариабельности тканевого кровотока (σ) и среднего арифметического значения ПМ (M), выраженное в процентах и определяемое по формуле:

$$K_v = \sigma / M \cdot 100\%.$$

Коэффициент вариации дает представление о выраженности вазомоторной активности микрососудов. Увеличение K_v может быть обусловлено более эффективным функционированием активных механизмов регуляции тканевого кровотока [54].

Проводился анализ амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии, определяемого с использованием алгоритма вейвлет-преобразования [114, 217]. При этом оценивали 5 компонентов:

1) эндотелиальные колебания, диапазон частот – 0,0095–0,02 Гц. Обусловлены периодическими изменениями концентрации основного вазодилатора – оксида азота. Диагностическое значение осцилляций этого диапазона связано с оценкой дисфункции эндотелия;

2) миогенные колебания, диапазон частот – 0,06–0,15 Гц. (3,6–9,0 колебания в минуту). Соответствуют локальной регуляции мышечного тонуса, определяемого гладкими мышечными волокнами прекапилляров (работающими по пейсмекерному механизму) и вызваны осцилляциями концентрации ионов кальция через мембраны миоцитов. Диагностическая значимость миогенных колебаний состоит в оценке состояния мышечного тонуса прекапилляров, который участвует в регуляции притока крови в нутритивное русло;

3) нейрогенные колебания, диапазон частот – 0,02–0,052 Гц (1,2–3,0 колебания в минуту) обусловлены симпатической активностью ВНС. Нейрогенные колебания используются для оценки периферического сопротивления артериол, т. е. входа в МЦР. Повышение амплитуд колебаний нейрогенного диапазона считается маркером снижения сопротивления. Кроме того, когда миогенный тонус повышен, это может отражать вероятное нарастание интенсивности кровотока по артериоловеноулярному шунту;

4) респираторные колебания, диапазон частот – 0,15–0,4 Гц (12–18–36 колебаний в минуту), связаны с перепадами венозного давления на фоне механической активности легких и присасывающим действием «дыхательного насоса». Диагностическое значение дыхательной волны заключается в ее связи с веноулярным звеном МЦР. Возрастание амплитуды респираторных колебаний в ЛДФ-грамме может указывать на снижение микроциркуляторного давления, увеличение объема крови в веноулярном звене (застойные явления в МЦР). Иногда активация дыхательной волны связана с колебаниями стенок венул;

5) кардиоритм, диапазон частот – 0,6–1,6 Гц (24–96 колебаний в минуту) представляет из себя пульсовые перепады кровотока, проведенные по стенкам сосудов преимущественно эластического типа. Диагностическое значение пульсовой волны: снижение амплитуды кардиоритма отмечается при увеличении тонуса резистивных сосудов и свидетельствует об уменьшении притока артериальной крови в микроциркуляторное русло по мере прогрессирования ГБ.

Определяли амплитудные характеристики указанных типов колебаний ($A_{\max E}$, $A_{\max M}$, $A_{\max N}$, $A_{\max R}$, $A_{\max C}$ соответственно, перф. ед.), а также их нормированные показатели ($A/3\sigma$), позволяющие оценить вклад амплитуды колебаний каждого диапазона в среднюю модуляцию кровотока [54].

Важнейшее значение для характеристики микроциркуляторных расстройств имеет анализ функционирования активного и пассивного механизмов регуляции кровотока.

Для оценки деятельности активного механизма регуляции тканевого кровотока использовали следующие показатели [55]:

- 1) нейрогенный тонус прекапилляров, определяемый по формуле:

$$НТ = \frac{\sigma \cdot АД_{ср}}{A_{max}N \cdot M},$$

где НТ – нейрогенный тонус прекапилляров, у. е.; σ – среднее квадратическое отклонение показателя микроциркуляции; $АД_{ср}$ – среднее артериальное давление во время исследования, мм рт. ст.; $A_{max}N$ – максимальный уровень амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне, перф. ед.; M – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, перф. ед.;

- 2) миогенный тонус метартериол и прекапиллярных сфинктеров, определяемый как:

$$МТ = \frac{\sigma \cdot АД_{ср}}{A_{max}M \cdot M},$$

где МТ – миогенный тонус, у. е.; σ – среднее квадратическое отклонение показателя микроциркуляции; $АД_{ср}$ – среднее артериальное давление во время исследования, мм рт. ст.; $A_{max}M$ – наибольшее значение амплитуды миогенных колебаний перфузии, перф. ед.; M – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, перф. ед.;

- 3) эндотелиально-зависимый компонент тонуса, определяемый по формуле:

$$ЭЗКТ = \frac{\sigma \cdot АД_{ср}}{A_{max}E \cdot M},$$

где ЭЗКТ – эндотелиально-зависимый компонент тонуса, у. е.; σ – среднее квадратическое отклонение показателя микроциркуляции; $АД_{ср}$ – среднее артериальное давление во время исследования,

мм рт. ст.; $A_{\max}E$ – наибольшее значение амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне, перф. ед.; M – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, перф. ед.

Величина σ/A в вышеуказанных формулах отражает колебательный компонент тонуса микрососудов.

Представляется очевидной связь мышечного тонуса с фиксируемыми амплитудами осцилляций кровотока эндотелиального, нейрогенного, миогенного эндотелиально-независимого генеза и просветом микрососудов.

Характеристика пассивного механизма регуляции тканевой перфузии давалась на основании следующих показателей [54]:

1) колебания кровотока, синхронизированные с дыхательным ритмом (респираторный ритм флуктуаций), определяемые как:

$$(A_{\max}R / \sigma) \cdot 100\%,$$

2) колебания кровотока, синхронизированные с кардиоритмом (сердечный ритм флуктуаций):

$$(A_{\max}C / \sigma) \cdot 100\%,$$

где A_{\max}/σ – соотношение, определяющее вклад амплитуды колебаний определенного ритма в среднюю модуляцию кровотока.

Оценивали также внутрисосудистое сопротивление микроциркуляторного русла (ВСС), определяемое по формуле:

$$ВСС = (A_{\max}C / M) \times 100\%,$$

и показатель шунтирования (ПШ), определяемый как:

$$ПШ = A_{\max}N / A_{\max}M$$

Показатель шунтирования позволяет оценивать соотношение шунтового и нутритивного кровотока.

Интегральной характеристикой микрогемодинамики является индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), который устанавливает соотношение между активными и пассивными механизмами регуляции кровотока в микроциркуляторном русле [53]:

$$\text{ИЭМ} = \frac{A_{\max}E + A_{\max}M + A_{\max}N}{A_{\max}R + A_{\max}C} .$$

На втором этапе исследования с целью выявления адаптационных резервов системы микроциркуляции, а также для оценки общего функционального состояния МЦР применялись функциональные пробы – дыхательная, поструральная, окклюзионная.

При выполнении дыхательной пробы ЛДФ-датчик регистрирует изменения внутрикожного кровотока на фоне задержки пациентом дыхания на определенный промежуток времени. В течение первой минуты производится запись исходного кровотока в условиях ровного, спокойного дыхания пациента. Далее по просьбе врача обследуемый выполняет максимально глубокий ускоренный вдох, во время которого исключаются любые движения конечностей и головы. После 15-секундной задержки дыхания пациент делает ускоренный выдох и постепенно восстанавливает привычный ритм дыхания. Запись ЛДФ-граммы производится еще в течение трех минут. Снижение показателя микроциркуляции на фоне глубокого вдоха обусловлено активацией сосудосуживающих волокон симпатoadреналовой нервной системы. Определенный вклад вносит присасывающее действие грудной клетки, ведущее к повышению венозного возврата к сердцу и, как следствие, к активизации опорожнения венул [54]. Впервые этот вазомоторный рефлекс был описан В. Bolton et al. в 1936 г.

При анализе результатов пробы учитываются следующие показатели:

- 1) $M_{\text{исх}}$ – исходная величина показателя микроциркуляции,
- 2) $\text{ПМ}_{\text{мин}}$ – минимальное значение перфузии в результате функционального теста,
- 3) амплитуда спада перфузии, определяемая по формуле:

$$\Delta\text{ПМ}_{\text{д}} = \frac{M_{\text{исх}} - \text{ПМ}_{\text{мин}}}{M_{\text{исх}}} \times 100\%$$

В норме снижение кровотока составляет 18–27%. Чрезмерное снижение кровотока отражает склонность к выраженным реакциям симпатoadренального типа, спазму приносящих сосудов. ПМ уменьшается незначительно, если имеют место исходная вазоконстрикция, застойные явления в МЦР, нарушение диастолической функции сердца.

Постуральная проба предоставляет возможность оценить особенности функционирования местных механизмов регуляции капиллярного кровотока. Проба заключается в том, что после минутной регистрации исходного кровотока рука пациента опускается ниже уровня сердца под углом 90° к туловищу, удерживается в таком положении на протяжении 1 минуты, затем возвращается исследователем в исходное положение. Далее запись кровотока осуществляется еще 2 минуты. Цель пробы состоит в оценке выраженности веноартериолярных реакций, которые участвуют в регуляции кожного кровотока. Методика также позволяет выявить высокую реактивность прекапилляров. Удержание руки ниже уровня сердца способствует уменьшению венозного оттока, а иногда и ретроградному току крови в сосуды посткапиллярного звена МЦР, в результате чего повышается венозное давление. Физиологической ответной реакцией на увеличение венозного давления является прекращение кровотока через большинство капилляров, обусловленное закрытием прекапиллярных сфинктеров, с целью предупреждения развития отека. При этом ПМ снижается. По мнению некоторых авторов, в основе такого эффекта лежит венолартериолярный аксон-рефлекс [49]. Другие полагают, что это миогенная – эндотелий-независимая реакция, связанная с собственной чувствительностью прекапиллярных сфинктеров к внутрисосудистому давлению [73]. Постуральная проба позволяет судить о состоянии миогенного компонента тонуса микрососудов, поскольку местом его регуляции являются прекапилляры [54].

Расчетные параметры постуральной пробы аналогичны вышеуказанным для дыхательной пробы:

$$\Delta \text{ПМ}_{\text{П}} = \frac{\text{М}_{\text{исх}} - \text{ПМ}_{\text{мин}}}{\text{М}_{\text{исх}}} \times 100\%$$

У здоровых лиц снижение перфузии в ходе проведения пробы составляет 30–45% от исходного уровня. Чрезмерный спад кровотока предполагает наличие высокой реактивности прекапиллярных микрососудов и их склонности к спазму в ответ на функциональное воздействие. Малое снижение ПМ свидетельствует об исходном спазме приносящих микрососудов, а также может наблюдаться при застойно-стазических явлениях в МЦР.

Окклюзионная проба выполнялась в следующем порядке. В течение первой минуты фиксировали исходную величину показателя микроциркуляции. Затем в предварительно наложенную на плечо пациента манжету тонометра накачивался воздух до уровня 250 мм рт. ст. После трехминутной окклюзии воздух из манжеты быстро выпускался, и на протяжении следующих шести минут регистрировалась ЛДФ-грамма, отражающая восстановление кровотока. Результаты окклюзионной пробы оценивали по следующим показателям:

1) $\text{М}_{\text{исх}}$ (перф. ед.) – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции до начала окклюзии,

2) $\text{М}_{\text{мин}}$ (биологический ноль) – среднее арифметическое значение ПМ на фоне окклюзии (перф. ед.),

3) $d\text{M}$ (перф. ед.) – состояние исходного кровенаполнения МЦР или резерв оттока:

$$d\text{M} = \text{М}_{\text{исх}} - \text{М}_{\text{мин}}$$

Возрастание показателя наблюдается при истинном увеличении количества функционирующих капилляров и скорости потока клеток крови. Меньшее по сравнению с нормативным значение $d\text{M}$ отражает процессы функциональной или морфологической rarefакции в МЦР;

4) $\text{ПМ}_{\text{макс}}$ (перф. ед.) – максимальный показатель реактивной гиперемии – представляет из себя пиковое значение ПМ, зарегистрированное после

прекращения окклюзии. С точки зрения физиологии, реактивная постокклюзионная гиперемия считается преимущественно нейрогенной реакцией, реализуемой при участии оксида азота (NO) и нейропептида кокальцигенина, секретлируемых афферентными ноцицептивными С-волоками. Эти факторы инициируют выработку эндотелиального NO, вызывающего вазодилатацию посредством воздействия на гладкомышечную ткань сосудистой стенки [188]. Значение $ПМ_{\text{макс}}$ уменьшается при наличии застойно-стазических явлений на уровне венул, нарушении способности эндотелия реагировать на напряжение сдвига, а также при функциональном и морфологическом разрежении артериол и капилляров. Возрастание показателя наблюдается в случае нормального или увеличенного количества сосудов микроциркуляторного звена;

5) РКК (%) – резерв капиллярного кровотока – показывает, во сколько раз способна увеличиться объемная скорость кровотока в сосудах МЦР после функционального воздействия (окклюзии). Рассчитывается по формуле:

$$\text{РКК} = \frac{ПМ_{\text{макс}}}{М_{\text{исх}}} \times 100\%.$$

В норме составляет 200–300%. Причинами уменьшения данного показателя считаются застойно-стазические явления в венолярном звене и увеличение притока крови в МЦР, наблюдаемое при большом числе исходно функционирующих капилляров. Напротив, исходно малое количество перфузируемых кровью микрососудов способствует увеличению РКК. По существу, возрастание показателя наблюдается при функциональном разрежении микрососудов, когда имеется большое число артериол и капилляров, потенциально способных к активному функционированию, но изначально пребывающих в состоянии спазма [73];

б) $T_{1/2}$ (с) – время полувосстановления капиллярного кровотока – представляет собой временной интервал от момента достижения $ПМ_{\text{макс}}$ до точки полувосстановления кровотока, определяемой как половина величины разно-

сти PM_{\max} и $M_{\text{исх}}$. В норме $T_{1/2}$ составляет 25–40 с. Снижению показателя способствует высокая реактивность прекапилляров, т. е. склонность их к спазму.

Гемодинамический тип микроциркуляции считается итоговой комплексной характеристикой особенностей функционирования микроциркуляторного звена системы кровообращения. Он определяется с учетом величин $M_{\text{исх}}$ и РКК в окклюзионной пробе. При этом главное значение отводится РКК, поскольку он в большей степени отражает функциональные возможности МЦР. Дифференциально-диагностические признаки различных ГТМ приведены в таблице 3 [73].

Таблица 3

Критерии гемодинамических типов микроциркуляции
(по В. И. Маколкину)

Типы микроциркуляции	$M_{\text{исх}}$	РКК
Спастический	снижен	повышен
Гиперемический	повышен	снижен
Застойно-стазический	снижен	снижен
Нормоциркуляторный	норма	норма

Следует отметить, что некоторые авторы считают целесообразным дифференцировать застойный и стазический типы микроциркуляции с учетом уровня биологического нуля, а также выделять смешанные гемодинамические типы микроциркуляции [53]. Однако, на наш взгляд, столь тонкая типология малопродуктивна, поскольку усложняет интерпретацию получаемых результатов и не приносит какие-либо преимущества с клинической точки зрения.

Для изучения состояния сосудов крупного и среднего калибра использовалась методика определения СРПВ с помощью сфигмографической приставки аппаратно-программного комплекса «ПолиСпектр-12» (ООО «Нейрософт», Иваново). При этом параллельно регистрировали кривую пульсовых волн в 2 точках сосудистой системы.

Запись сфигмограммы выполняли в 2 этапа:

1. Определение СРПВ по сосудам эластического типа производили на участке «сонная – бедренная артерии». При этом датчики устанавливали в точках проекции сонной и бедренной артерий с целью одновременной регистрации каротидной и феморальной сфигмограмм.
2. Определение СРПВ по сосудам мышечного типа на участке «сонная – лучевая артерии». При локализации датчиков в точках проекции соответствующих сосудов одновременно регистрировали каротидную и радиальную сфигмограммы. В ходе исследования применяли стандартные пьезоэлектрические датчики.

Обследование проводили в стандартных условиях в соответствии с действующими рекомендациями [181]. При регистрации каротидной сфигмограммы пациент находился в положении лежа на спине с подложенной под голову подушкой. Высота подушки подбиралась таким образом, чтобы голова исследуемого была слегка запрокинута, подбородок приподнят, а мускулатура шеи расслаблена. Необходимым условием считалось, чтобы при регистрации каротидной сфигмограммы пациент не задерживал дыхание, поскольку это может вызывать колебания тонуса мышц и тем самым искажать запись нормальной кривой.

Датчик накладывали на переднюю поверхность шеи на уровне верхнего края щитовидного хряща, иногда несколько выше – под нижней челюстью. Выбор локализации датчика осуществлялся в зависимости от точки наилучшей пульсации сонной артерии, которую определяли пальпаторно. Для регистрации феморальной сфигмограммы датчик располагали в точке пальпации бедренной артерии под пупартовой связкой. При этом нижняя конечность пациента находилась в выпрямленном и слегка ротированном кнаружи положении. Плотность наложения датчика определяли с учетом степени выраженности подкожно-жировой клетчатки в тестируемой области. При регистрации радиальной сфигмограммы датчик размещали в точке пальпации пульса на лучевой артерии. Датчики фиксировали с помощью резиновой лен-

ты. Выполняли синхронную запись сфигмограмм в течение 10 секунд, в каждой точке регистрировали не менее шести последовательных кардиоциклов.

Далее с помощью сантиметровой ленты измеряли расстояния:

- L_1 – расстояние от датчика на сонной артерии до яремной вырезки грудины,
- L_2 – расстояние от яремной вырезки до пупка,
- L_3 – расстояние от пупка до места установки датчика на бедренной артерии,
- L_4 – расстояние от середины яремной вырезки до передней поверхности головки плечевой кости,
- L_5 – расстояние от головки плечевой кости до датчика на лучевой артерии.

Время запаздывания пульсовой волны определялось по интервалу времени между началами анакروت соответствующих сфигмограмм на каждом из 6 кардиоциклов, после чего результат усреднялся для каждого типа артерий:

- Δt (э) – время запаздывания пульсовой волны при распространении ее по сосудам эластического типа,
- Δt (м) – время запаздывания пульсовой волны при распространении ее по сосудам мышечного типа.

Вычисление длины исследуемых сосудов производили следующим образом:

$$L_э = L_2 + L_3 - L_1$$

$$L_м = L_4 + L_5 - L_1,$$

где $L_э$ – длина нисходящей аорты (сосуды эластического типа), $L_м$ – длина отрезка плечевая – лучевая артерии (сосуды мышечного типа).

СРПВ (м/с) по сосудам эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов определяли по формулам:

$$\text{СРПВэ} = L_э / \Delta t(\text{э}),$$

$$\text{СРПВм} = L_м / \Delta t(\text{м}).$$

Определяли также модуль упругости сосудов эластического (Еэ) и мышечного типа (Ем) (дин/см²) по формулам:

$$E_{\text{э}} = \text{СРПВ}_{\text{э}}^2 / 74,$$

$$E_{\text{м}} = \text{СРПВ}_{\text{м}}^2 / 112.$$

Наряду с абсолютными показателями СРПВ и абсолютными значениями модулей упругости сосудов определяли соотношение СРПВ в артериях мышечного и эластического типов (См/Сэ), а также соотношение модулей упругости сосудов мышечного и эластического типов (Ем/Еэ).

Полученные результаты обрабатывали на персональном компьютере с помощью прилагаемого пакета программ.

Протокол обследования здоровых и больных утвержден этическим комитетом ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава (протокол № 8 от 02 декабря 2009 г.).

Методы статистической обработки

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft. Inc., USA). Вид распределения в выборке оценивался при построении гистограммы распределения признака и вычислении коэффициента асимметрии. В случае параметрического распределения признака определяли среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (σ) и стандартную ошибку (m), данные представлены в виде (М ± m). В случае непараметрического распределения признака рассчитывались медиана (Ме) и интерквартильный размах (ИР, 25–75 процентиля), данные представлены в виде (Ме (25%;75%)). Для оценки межгрупповых различий использовались параметрический t-критерий Стьюдента, непараметрический U-критерий Манна – Уитни, критерий согласия χ^2 для относительных величин. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$. Анализ силы связи признаков проводили, используя коэффициент корреляции (r) Спирмена для количественных, Кендала – для качественных признаков [11, 123].

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II И III СТАДИЙ

3.1. Клиническая характеристика больных

Длительность анамнеза ГБ у пациентов группы исследования составляла от 1 года до 15 лет, в среднем $7,1 \pm 4,2$ года.

Уровень систолического АД у лиц с ГБ – $162,7 \pm 3,9$ мм рт. ст. (в группе контроля – $121,8 \pm 2,0$ мм рт. ст., $p < 0,05$), диастолического АД – $97,6 \pm 1,8$ мм рт. ст. (в группе контроля – $77,0 \pm 1,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Преобладали пациенты с первой (38%) и второй (52%) степенями АГ, третья степень повышения АД была отмечена у 10% обследованных. У большинства пациентов АГ носила систоло-диастолический характер (66 человек, 83%), изолированная систолическая АГ выявлена у 14 человек (17%). 41% пациентов с ГБ (33 человека) имели в анамнезе гипертонические кризы, преимущественно неосложненные (29% от общего числа обследованных, 23 человека).

Среди пациентов с ГБ II стадии (40 человек, группа ГБ II ст.) у 24 человек (60%) по результатам физикального обследования, электрокардиографии и эхокардиографии была диагностирована гипертрофия ЛЖ (подгруппа ГЛЖ), у 16 человек (40%) при исследовании суточной экскреции белка с мочой выявлена микроальбуминурия (подгруппа МАУ).

У пациентов с ГБ III стадии имело место сочетание АГ и хронической формы ИБС (40 человек, группа АГ + ИБС) в виде стабильной стенокардии напряжения I (у 22 человек, 55%) и II (у 18 человек, 45%) функциональных классов. Длительность ИБС у этой категории обследованных составила от 1 года до 10 лет (в среднем $3,8 \pm 1,5$ года). Два пациента (5%) имели в анамнезе

мелкоочаговый неосложненный инфаркт миокарда. У 95% обследованных была выявлена ГЛЖ.

Все пациенты с ГБ характеризовались высокой либо очень высокой степенью 10-летнего риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений. При анализе структуры факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний выявлено преобладание отягощенной наследственности (71% обследованных), гиперхолестеринемии и дислипидемии (60%), курения (32%). У 42% пациентов с АГ насчитывалось три и более фактора риска. В группе контроля семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний имели 23% обследованных, курили – 13%, гиперхолестеринемия отмечена у 10%.

Индекс массы тела (ИМТ) у лиц с ГБ в среднем составил $28,0 \pm 3,8$ кг/м² (в группе контроля – $25,7 \pm 0,9$ кг/м²). Избыточная масса тела (ИМТ – 25–29,9 кг/м²) отмечена у 33% пациентов с ГБ II стадии и у 12% – с ГБ III стадии, ожирение 1 степени (ИМТ – 30–34,9 кг/м²) выявлено у 15% обследованных с ГБ II стадии и у 29% – с ГБ III стадии. В группе контроля избыточную массу тела имели 23% обследованных.

Среди пациентов основной группы у 50% отмечались частые стрессовые ситуации, у 72% – гиподинамия.

При лабораторном обследовании у лиц с ГБ уровень гликемии составил $4,42 \pm 0,7$ ммоль/л, креатинина – $89,5 \pm 0,6$ мкмоль/л, калия – $4,1 \pm 0,2$ ммоль/л, натрия – $143,5 \pm 0,1$ ммоль/л.

Сравнительная клиническая характеристика обследованных с ГБ II стадии и с ГБ, сопровождаемой ИБС, представлена в таблице 4.

Таким образом, среди обследованных основной группы преобладали пациенты с систоло-диастолической АГ 1–2 степени, ГЛЖ и 4-й (очень высокой) степенью риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Сравнительная клиническая характеристика
пациентов с гипертонической болезнью (n = 80)

Параметр		ГБ II стадии (n = 40)		ГБ III стадии (n = 40)		
		АГ + МАУ (n = 16)	АГ + ГЛЖ (n = 24)	АГ + СтСт I ФК (n = 22)	АГ + СтСт II ФК (n = 18)	
Пол (муж./жен.)	абс.	7/9	11/13	11/11	10/8	
	%	44/56	46/54	50/50	55/45	
Возраст, годы		49,3 ± 1,5	50,1 ± 2,5	51,8 ± 2,7	54,2 ± 2,9	
Анамнез АГ, годы		3,1 ± 1,2	5,3 ± 2,1	6,9 ± 2,7	8,4 ± 2,3	
ИМТ, кг/м ²		25,8 ± 1,4	28,1 ± 1,3	27,8 ± 1,2	27,2 ± 1,1	
Активное курение	абс.	5	6	8	7	
	%	31	25	36	39	
Дислипидемия	абс.	8	13	15	12	
	%	50	54	68	67	
Семейный анамнез ранних сердечно- сосудистых заболеваний	абс.	9	17	17	14	
	%	56	71	77	78	
Степень АГ	1-я	абс.	10	8	6	6
		%	62	33	27	33
	2-я	абс.	6	13	12	11
		%	38	54	55	61
	3-я	абс.	–	3	4	1
		%	–	13	18	6
АД «офисное», мм рт. ст.	САД	152,4 ± 2,9	161,5 ± 3,8	167,8 ± 4,3	171,3 ± 3,9	
	ДАД	90,9 ± 1,9	93,4 ± 2,8	100,5 ± 3,4	101,7 ± 1,8	

3.2. Структурно-функциональные особенности сердца и параметры центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью

Оценка структурно-функциональных параметров сердца проводилась на основании результатов эхоКГ (табл. 5).

Таблица 5

Структурно-функциональные параметры сердца
у пациентов с гипертонической болезнью

Показатель	Группа ГБ II стадии (n = 40)		Группа ГБ III стадии (АГ + ИБС) (n = 40)
	АГ + МАУ, (n = 16)	АГ + ГЛЖ, (n = 24)	
ПЖ, мм	20,4 ± 3,2	28,4 ± 5,2	29,2 ± 5,6
ЛП, мм	33,6 ± 3,3	38,1 ± 2,3	40,2 ± 3,0
ПП, мм	32,4 ± 2,9	38,0 ± 3,1	40,4 ± 3,4
Диаметр корня аорты, мм	28,3 ± 1,9	33,7 ± 2,1	34,3 ± 2,0*
КДР ЛЖ, мм	51,6 ± 2,8	52,3 ± 2,9	53,7 ± 4,3
КСР ЛЖ, мм	31,4 ± 2,9	33,8 ± 3,4	35,1 ± 5,7
Тд ЗСЛЖ, мм	10,3 ± 0,6	11,9 ± 1,2	12,0 ± 0,6
Тд МЖП, мм	9,1 ± 0,7	12,4 ± 0,9	12,5 ± 1,3
ИММЛЖ, г/м ²	109,8 ± 5,9	134,5 ± 16,4	136,0 ± 11,0
ФВ ЛЖ, %	69,9 ± 4,7	64,6 ± 6,1	64,1 ± 6,0*

Примечание. * – разница с группой АГ + МАУ достоверна (p < 0,05).

Параметры сердца у пациентов с ГЛЖ характеризовались увеличением диаметров ПЖ, предсердий и корня аорты по сравнению с группой МАУ, не имели признаков дилатации ЛЖ. По данным нашего исследования, у лиц

с ГЛЖ не было выявлено значимых различий в структурных параметрах сердца при II и III стадиях ГБ. Однако отмечено достоверное снижение показателя ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ, не достигавшее уровня систолической дисфункции.

Диастолическая дисфункция ЛЖ 1 типа – нарушение релаксации, определяемое по соотношению максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ ($E/A < 1$) – диагностирована у 61% пациентов с ГБ II стадии, имеющих ГЛЖ, и у 68% лиц с сочетанием АГ и ИБС.

При оценке геометрии ЛЖ эксцентрическая ГЛЖ была выявлена у 56% обследованных с ГБ II стадии (в подгруппе АГ + ГЛЖ) и у 53% – в группе АГ + ИБС. Концентрический тип ГЛЖ отмечен у 44% пациентов с ГБ II стадии, у 47% – при ГБ III стадии. Концентрическое ремоделирование ЛЖ не было обнаружено ни у одного из обследованных. Все пациенты с АГ без ГЛЖ характеризовались нормальной геометрией ЛЖ.

Таким образом, в нашем исследовании все пациенты с ГЛЖ, как с неосложненной ГБ, так и при сочетании АГ и ИБС, были сопоставимы по структурным параметрам сердца.

Для уточнения функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у пациентов с ГБ II и III стадий исследовалась центральная гемодинамика (ЦГД) (табл. 6). Нарушения ЦГД выявлены у 91% пациентов с ГБ II стадии, при сопутствующей ИБС – у 99% ($p < 0,05$).

При анализе результатов исследования ЦГД выявлено, что у пациентов с ГБ II стадии минутный объем кровообращения (МОК) повышен при наличии ГЛЖ и составляет $6,3 \pm 0,2$ л/мин (в подгруппе АГ + МАУ – $5,8 \pm 0,3$ л/мин, $p < 0,05$).

Сочетание ГБ и ИБС ассоциировалось с увеличением периферического сосудистого сопротивления на фоне снижения МОК до $5,5 \pm 0,2$ л/мин. Хотя значимых различий в показателе ОПСС не отмечено, величина УПСС (общего периферического сопротивления, отнесенного к единице поверхности тела) в группе АГ + ИБС достоверно выше, чем при неосложненной ГБ.

Показатели центральной гемодинамики
у пациентов с гипертонической болезнью

Показатель	ГБ II стадии (n = 40)	ГБ + ИБС (n = 40)
УО, мл	86,9 ± 2,2	82,8 ± 2,9
МОК, л/мин	6,1 ± 0,2	5,5 ± 0,2*
СИ, л/мин/м ²	3,2 ± 0,1	2,8 ± 0,1
УИ, мл/м ²	44,8 ± 1,3	44,2 ± 1,5
ОПСС, дин×с/см ⁻⁵	1496,2 ± 56,8	1571,1 ± 36,6
УПСС, у. е.	36,0 ± 1,3	41,8 ± 1,2*

Примечание. * – разница с группой ГБ II стадии достоверна (p < 0,05).

При детальном изучении структуры нарушений ЦГД в исследуемых группах выявлены следующие особенности (рис. 1).

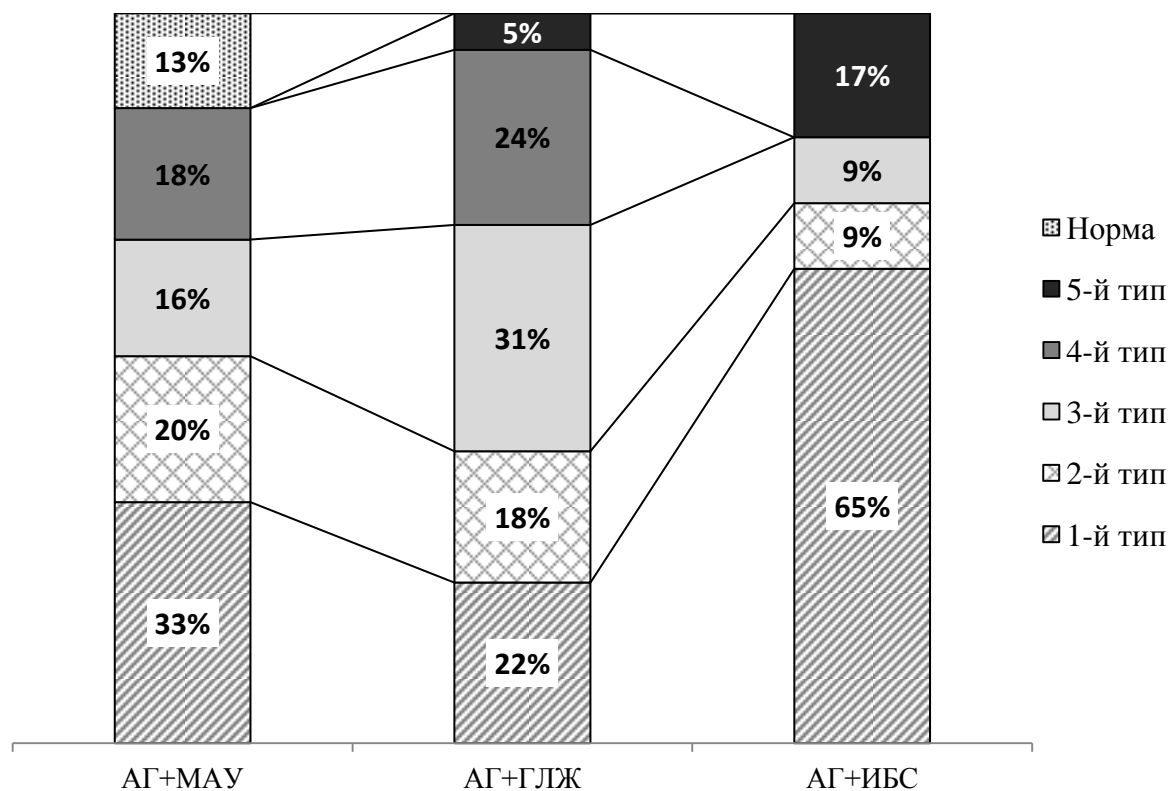


Рис. 1. Частота встречаемости различных типов центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий

Лишь у 13% пациентов с АГ и микроальбуминурией значения периферического сопротивления и МОК соответствовали норме. Преобладали первый (повышение ПСС на фоне неизменного МОК) и второй (МОК повышен, ПСС – в норме) типы ЦГД, в 16% случаев выявлен третий тип (МОК повышен, ПСС снижено) и в 18% – четвертый (одновременное повышение МОК и ПСС).

У пациентов с ГБ II стадии и ГЛЖ достоверно чаще встречался третий тип ЦГД (31%, в группе МАУ – 16%, $p < 0,05$), 5% обследованных имели пятый тип (повышение ПСС на фоне сниженного МОК). Больные со вторым и четвертым типами ЦГД, характеризующимися увеличением МОК, в сумме составили 42%.

При сочетании АГ и ИБС преобладали первый (у 65%, $p < 0,05$) и пятый (у 17%, $p < 0,05$) варианты ЦГД, характеризующиеся повышением периферического сосудистого сопротивления, не был выявлен четвертый тип.

Итак, у большинства (64%) обследованных с ГБ II стадии было обнаружено увеличение МОК (2–4 типы ЦГД), что свидетельствует о гиперкинетическом варианте функционирования ЦГД. На фоне развития ИБС у пациентов с ГБ чаще встречались типы ЦГД, характеризующиеся повышением периферического сосудистого сопротивления (у 1 и 5 – 82% обследованных).

Глава 4. СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ С УЧЕТОМ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

В соответствии с одной из задач нашего исследования мы оценивали функциональное состояние микроциркуляции у пациентов с ГБ II стадии по данным ЛДФ. Параметры базального кровотока в МЦР для группы контроля, основной группы, а также подгрупп с различными вариантами поражения органов-мишеней (МАУ, ГЛЖ) представлены в таблице 7.

В нашем исследовании ПМ в группе контроля имеет сравнительно низкое среднее значение – 3,38 перф. ед. По данным ряда авторов, аналогичный параметр несколько выше и колеблется в пределах 4,5–6,5 перф. ед. [111]. Однако в других исследованиях в группах контроля были получены сопоставимые с нашими результаты: 2,72–2,36 перф. ед., 2,6–3,2 перф. ед. [4]. Вероятно, различия в значениях ПМ и других интегральных показателей тканевого кровотока обусловлены тем, что микроциркуляция в целом представляет собой весьма изменчивую во временном отношении систему. Эта фундаментальная ее особенность, проявляющаяся в спонтанных флуктуациях тканевого кровотока, нашла отражение в результатах многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Вариабельность микроциркуляции может считаться объективной характеристикой уровня жизнедеятельности тканей [35, 36]. Кроме того, определенный вклад вносят различающиеся технические характеристики приборов, используемых для регистрации ЛДФ-грамм, условия проведения исследования, а также анатомо-физиологические особенности тестируемой области.

При оценке интегральных показателей базального кровотока у пациентов с ГБ отмечалось достоверное снижение ПМ, свидетельствующее, вероятно, об ухудшении тканевой перфузии. Изменчивость кровотока в МЦР, которая обеспечивает адаптацию системы микроциркуляции к постоянно меняю-

щимся потребностям тканей, также имеет значимые отклонения, что проявляется уменьшением K_v в основной группе. Эта особенность косвенно отражает возможное снижение эффективности функционирования активных механизмов регуляции микрокровотока при ГБ [54].

Таблица 7

Параметры базального кровотока в микроциркуляторном русле
при гипертонической болезни II стадии
по данным лазерной доплеровской флоуметрии

Показатель МЦР	Контроль (n = 30)	ГБ II ст. (n = 40)	ГБ II ст. (n = 40)	
			МАУ (n = 16)	ГЛЖ (n = 24)
ПМ, перф. ед.	3,38 ± 0,14	2,7 ± 0,14*	2,86 ± 0,19	2,63 ± 0,2*
СКО, перф. ед.	0,35 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,29 ± 0,05	0,26 ± 0,05
K_v , %	11,36 ± 0,87	8,93 ± 0,66*	9,72 ± 1,21	8,32 ± 0,7*
$A_{\max}E$, перф. ед.	0,15 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,15 ± 0,03	0,14 ± 0,03
$A_{\max}M$, перф. ед.	0,16 ± 0,02	0,12 ± 0,03*	0,13 ± 0,02*	0,11 ± 0,05*
$A_{\max}N$, перф. ед.	0,21 ± 0,02	0,16 ± 0,03*	0,17 ± 0,03*	0,16 ± 0,04*
$A_{\max}R$, перф. ед.	0,05 ± 0,01	0,11 ± 0,03*	0,06 ± 0,01	0,13 ± 0,04*
$A_{\max}C$, перф. ед.	0,07 ± 0,01	0,10 ± 0,02*	0,08 ± 0,01	0,12 ± 0,03*
$A_{\max}E/3\sigma$, %	19,85 ± 0,97	17,57 ± 1,15	18,3 ± 1,43	17 ± 1,75
$A_{\max}M/3\sigma$, %	22,22 ± 1,46	15,56 ± 0,87*	16,12 ± 1,7*	15,08 ± 0,83*
$A_{\max}N/3\sigma$, %	27,77 ± 0,89	18,54 ± 0,62*	19,71 ± 0,97*	17,62 ± 0,76*
$A_{\max}R/3\sigma$, %	8,21 ± 0,81	11,10 ± 0,85*	8,44 ± 0,88	13,17 ± 1,12*
$A_{\max}C/3\sigma$, %	11,3 ± 1,73	13,91 ± 1,43*	11,92 ± 1,61	15,46 ± 2,17*
ВСС, %	2,49 ± 0,13	3,16 ± 0,25*	2,91 ± 0,29*	3,52 ± 0,36**
ПШ, у. е.	1,44 ± 0,12	1,28 ± 0,07	1,35 ± 0,11	1,23 ± 0,08
ИЭМ, у. е.	1,95 ± 0,1	1,52 ± 0,12*	1,82 ± 0,18*	1,21 ± 0,12**

Примечание. * – разница с контролем достоверна ($p < 0,05$), ** – разница с группой МАУ достоверна ($p < 0,05$).

Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии позволяет получить более детальную информацию о состоянии функции микроциркуляторного звена. При исследовании структуры ритмов колебаний кровотока у пациентов с ГБ II стадии нами было отмечено снижение абсолютных значений амплитуд флуктуаций в нейрогенном и миогенном диапазонах ($A_{\max}N$ и $A_{\max}M$), а также их нормированных характеристик. Вместе с тем выявлено нарастание амплитуд респираторного и кардиального ритмов колебаний ($A_{\max}R$ и $A_{\max}C$). Эти изменения носят прогрессирующий характер, достигая статистически значимого уровня в подгруппе пациентов с ГЛЖ. Вклад амплитуды эндотелиального ритма ($A_{\max}E$) в общую мощность спектра контрольной и основной групп в нашем исследовании остался практически неизменным, что, вероятно, свидетельствует о сохраненной вазодилатирующей способности эндотелия микрососудов. Эти данные сопоставимы с результатами других исследователей [6, 40, 58, 62, 118].

Важной характеристикой периферической микрогемодинамики является внутрисосудистое сопротивление (ВСС) микроциркуляторного звена. Нами отмечено достоверное увеличение этого показателя у пациентов с ГБ в целом, а также в подгруппах МАУ и ГЛЖ в частности.

ПШ, позволяющий оценивать соотношение нутритивного (т. е. капиллярного) и шунтового (по артериоловеноулярным анастомозам) кровотока, несмотря на отсутствие достоверных отличий при ГБ и в контроле, имеет тенденцию к снижению у пациентов с ГЛЖ, что, по-видимому, является следствием уменьшения амплитуды осцилляций нейрогенного диапазона и относительного угнетения кровотока по шунтам на фоне их спазма.

Интегральной характеристикой соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевой перфузии можно считать индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ). В нашем исследовании получено статистически значимое прогрессирующее снижение ИЭМ в основной группе, более выраженное при наличии ГЛЖ.

Таким образом, по результатам нашего исследования, для больных АГ характерно снижение вазомоторной активности микрососудов с повышением нейрогенного и миогенного компонентов тонуса резистивного звена МЦР на фоне активации пассивных механизмов регуляции тканевого кровотока (табл. 8). Перераспределение спектральной мощности в пользу ритмов респираторного и кардиального диапазонов отражается в снижении ИЭМ при ГБ. В группе контроля отмечено сбалансированное функционирование регуляторных механизмов с преобладанием активных модуляторов кровотока.

Таблица 8

Механизмы регуляции тканевого кровотока
при гипертонической болезни II стадии

Показатель МЦР	Контроль (n = 30)	ГБ II ст. (n = 40)	ГБ II ст. (n = 40)	
			МАУ (n = 16)	ГЛЖ (n = 24)
Активные механизмы				
Нейрогенный тонус, у. е.	48,52 ± 7,52	80,13 ± 4,87*	71,25 ± 5,3*	87,03 ± 7,33*
Миогенный тонус, у. е.	62,81 ± 15,99	100,65 ± 7,29*	94,56 ± 9,58*	105,39 ± 10,7*
Эндотелиально- зависимый компонент тонуса, у. е.	96,41 ± 7,52	91,24 ± 7,17	80,5 ± 7,0	99,59 ± 11,32
Пассивные механизмы				
Респираторный ритм, %	24,77 ± 2,46	35,58 ± 3,67*	28,16 ± 2,55	43,69 ± 5,57*
Кардиоритм, %	34,13 ± 5,31	42,36 ± 4,54*	32,69 ± 4,86	46,33 ± 6,94*

Примечание. * – разница с группой контроля достоверна (p < 0,05).

На втором этапе исследования микроциркуляции были проведены функциональные пробы, провоцирующие направленные изменения тканевого кровотока и степень напряжения его регуляторных механизмов. Они позволяют оценить как резервы системы, так и реактивность микрососудов и степень вовлечения их в реакции.

Проба с задержкой дыхания. Представленные на рисунке 2 данные демонстрируют, что у большинства обследованных (64%) в группе контроля имело место нормальное снижение кровотока (18–27%), а при ГБ – лишь у 25–31% пациентов ($p < 0,05$).

Преобладающим вариантом реакции тканевой перфузии у больных ГБ с МАУ явилось чрезмерное (более чем на 27% от исходного уровня) снижение кровотока, которое отмечалось в 46% случаев ($p < 0,05$), отражающее склонность микрососудов к спазму вследствие избыточной активации симпатического отдела ВНС.

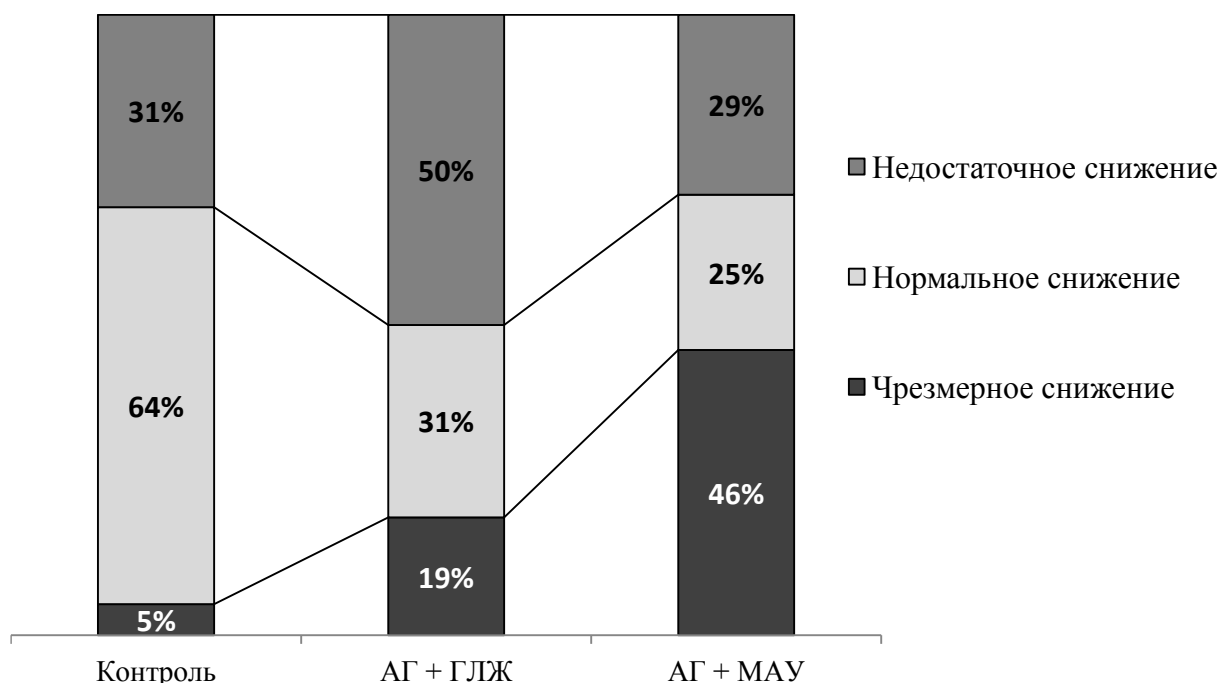


Рис. 2. Частота встречаемости различных вариантов снижения кровотока в пробе с задержкой дыхания в контроле и при гипертонической болезни с учетом поражения органов-мишеней

В подгруппе АГ + ГЛЖ преваляло недостаточное (менее чем на 18% от исходного уровня) уменьшение перфузии в ответ на функциональное воздействие, выявленное нами у половины обследованных (50%, $p < 0,05$). Причинами такого отклонения могут стать исходный спазм микрососудов, а также низкая скорость движения форменных элементов крови через МЦР при наличии там застойных явлений.

У пациентов с АГ и МАУ достоверно чаще отмечалось чрезмерное (более чем на 45% от исходного уровня) снижение показателя микроциркуляции (54%, в контроле – 7%, $p < 0,05$), что наблюдается при высокой реактивности системы прекапиллярных сфинктеров и склонности к спазму приносящих микрососудов (рис. 3). Нормальная реакция кожного кровотока (снижение ПМ на 30 – 45%) наблюдалась в группе контроля у 50% пациентов, при ГБ – у 17–24% обследованных ($p < 0,05$).

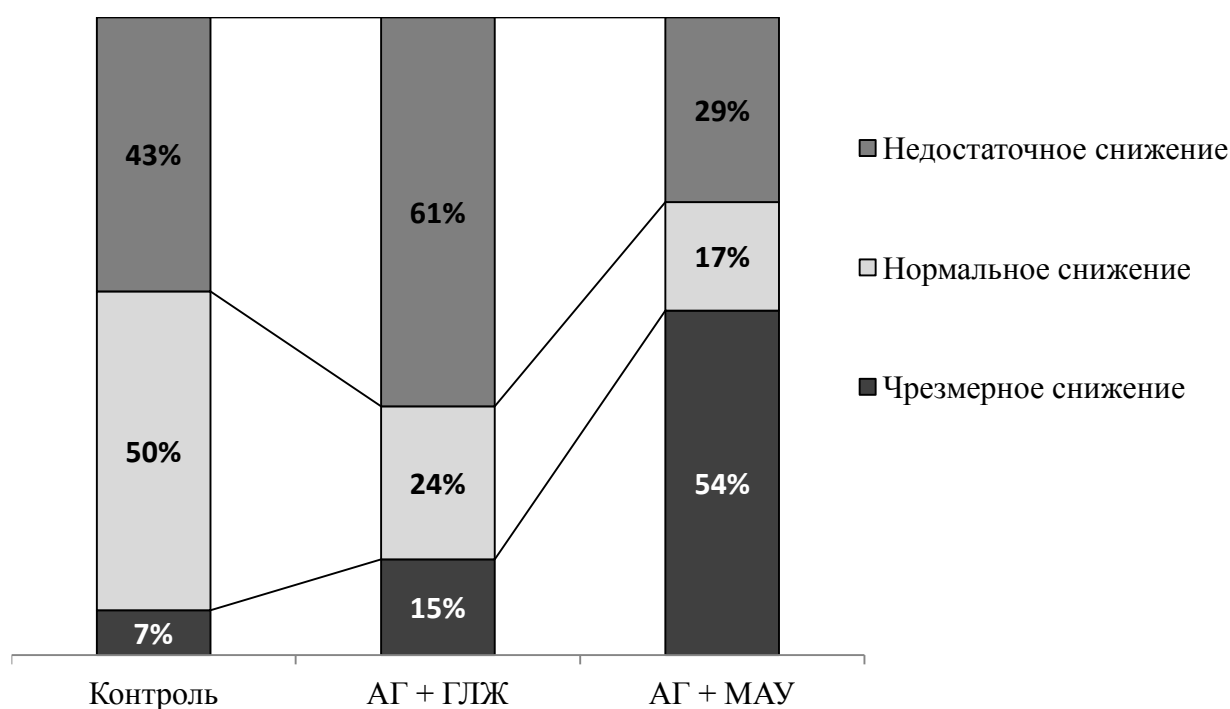


Рис. 3. Частота выявления различных вариантов снижения капиллярного кровотока в постуральной пробе в контроле и при гипертонической болезни с учетом поражения органов-мишеней

Постуральная проба. Недостаточное снижение уровня перфузии выявлено у 29% больных АГ с МАУ, а в подгруппе АГ + ГЛЖ оно явилось достоверно наиболее часто встречающимся вариантом ответной реакции сосудов МЦР (61%, $p < 0,05$). Малая амплитуда спада ПМ в постуральной пробе обычно наблюдается при исходном спазме сосудов прекапиллярного звена в связи с повышением миогенного компонента тонуса. Морфологически в этом случае фиксируются явления стаза и застоя в микроциркуляторных сосудах [53, 163].

Как видим, у большинства обследованных с ГБ II стадии нами был выявлен неадекватный ответ системы микроциркуляции на функциональное воздействие, заключающийся в чрезмерном или недостаточном снижении кожного кровотока.

Окклюзионная проба. Показатели окклюзионной пробы у пациентов с ГБ II стадии представлены в таблице 9.

Таблица 9

Показатели окклюзионной пробы
у пациентов с гипертонической болезнью II стадии

Показатель	Контроль (n = 30)	ГБ II ст. (n = 40)	ГБ II ст. (n = 40)	
			МАУ (n = 16)	ГЛЖ (n = 24)
ПМ _{min} , перф.ед.	1,74 ± 0,06	1,59 ± 0,09	1,63 ± 0,12	1,52 ± 0,12
ΔПМ, перф. ед.	1,51 ± 0,1	1,17 ± 0,12	1,36 ± 0,19	0,95 ± 0,15*
ПМ _{max} , перф. ед.	8,32 ± 0,6	6,83 ± 0,49	8,04 ± 0,78	5,89 ± 0,56**
РКК, %	361,5 ± 23,4	252,8 ± 15,6*	281,6 ± 24,2	230,5 ± 19,3*
T _{1/2} , с	11,16 ± 0,81	9,15 ± 1,0	9,76 ± 0,82	8,67 ± 1,65*

Примечание. * – разница с контролем достоверна ($p < 0,05$), ** – разница с группой МАУ достоверна ($p < 0,05$).

Состояние исходного кровенаполнения микроциркуляторного русла (ΔПМ), или резерв оттока, у пациентов с ГБ по результатам пробы оказалось сниженным по сравнению с контрольными значениями, достигая статистиче-

ски значимого уровня при наличии ГЛЖ. Это может косвенно отражать явления стаза в МЦР и наблюдается при функциональной или морфологической рарефикации артериол и капилляров. В этой группе также было выявлено уменьшение максимального показателя реактивной гиперемии (PM_{max}), подтверждающее гипотезу о наличии застойно-стазических явлений в веноулярном звене МЦР у данного контингента больных. PM_{max} у пациентов с ГЛЖ снижен по сравнению с подгруппой МАУ ($5,89 \pm 0,56$ и $8,04 \pm 0,78$ перф. ед. соответственно, $p < 0,05$).

Из представленных в таблице 9 данных следует, что РКК у больных ГБ меньше, чем у здоровых лиц, и составляет $252,8 \pm 15,6\%$ ($p < 0,05$). Эти результаты подтверждены и другими авторами [53, 73].

Время полувосстановления капиллярного кровотока после прекращения окклюзии ($T_{1/2}$) в группе ГБ снижено, что указывает на более быструю нормализацию кровотока и относительную склонность к спазму капилляров, вероятно, за счет измененной вазодилатирующей способности эндотелия.

Комплексная оценка результатов исследования позволила выявить у пациентов с ГБ гетерогенность гемодинамических типов микроциркуляции (ГТМ) с преобладанием доли патологических (рис. 4). Достоверно чаще регистрировался застойно-стазический тип (ЗСТ), он был отмечен у 25% обследованных (в контроле – у 3%, $p < 0,05$). На долю спастического типа (СТ) пришлось 32%, гиперемического типа (ГТ) – 20% случаев.

У большинства пациентов из группы контроля наблюдался нормоциркуляторный тип (НЦТ) – 50% (при ГБ – у 23%, $p < 0,05$), вклад спастического и гиперемического типов составил 30 и 17% соответственно.

Анализ внутригрупповых различий в структуре ГТМ у пациентов с ГБ (рис. 5) выявил большую частоту СТ при наличии МАУ (у 38%, во второй подгруппе – у 24%, $p < 0,05$) и ЗСТ – при наличии ГЛЖ (у 37%, в другой подгруппе – у 12%, $p < 0,05$), что свидетельствует о выраженных отличиях ответной реакции на окклюзию при разных вариантах поражения органов-

мишеней, обусловленных, вероятно, стадийностью морфофункциональных изменений в ходе эволюции заболевания.

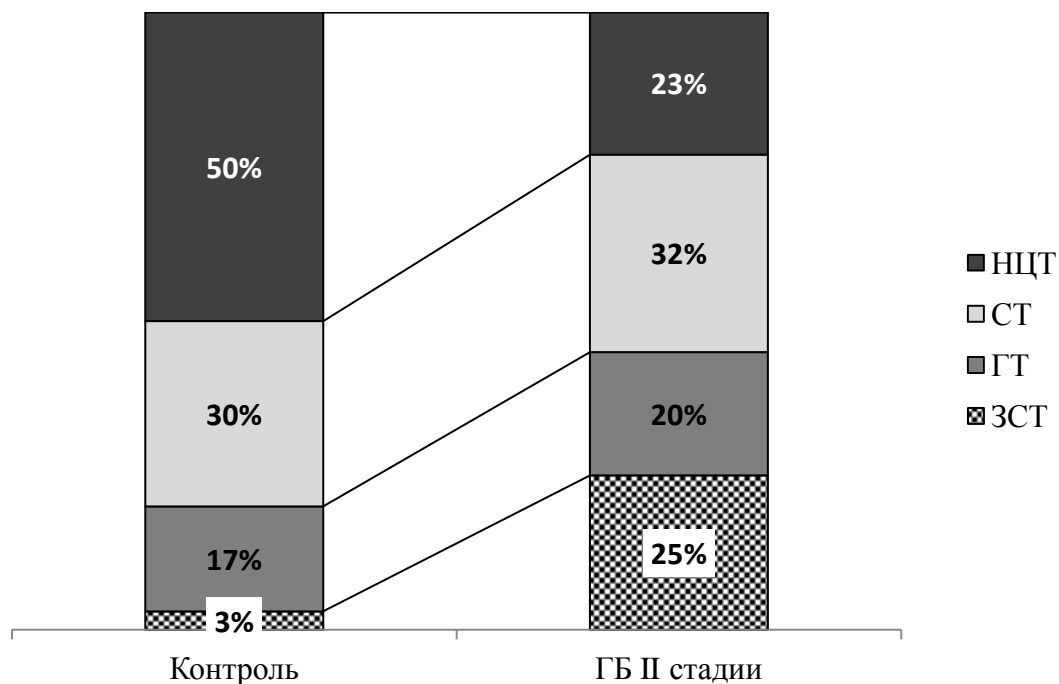


Рис. 4. Структура гемодинамических типов микроциркуляции в группе контроля при гипертонической болезни II стадии

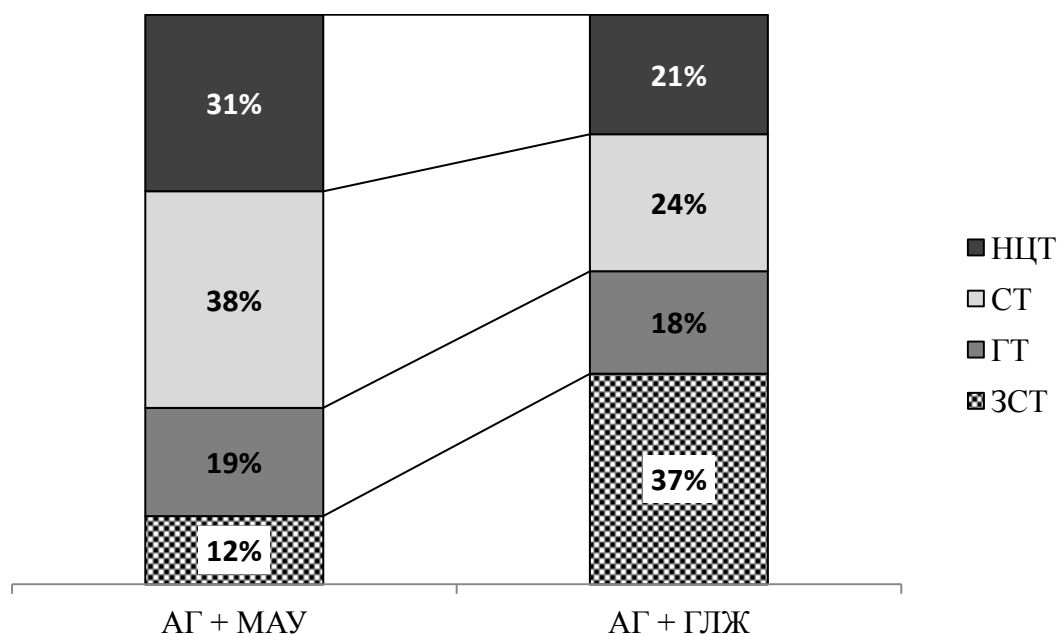


Рис. 5. Структура гемодинамических типов микроциркуляции у пациентов с гипертонической болезнью II стадии

Полученные нами результаты в целом согласуются с данными других авторов [110, 111].

Таким образом, результаты вазоконстрикторных проб и пробы с реактивной гиперемией у пациентов с ГБ II стадии демонстрируют однонаправленные изменения функционирования системы микроциркуляции и подтверждают данные, полученные нами при исследовании параметров базального кровотока. Эти отклонения проявляются в развитии спастических и застойных явлений в МЦР, прогрессирующих по мере эволюции заболевания, и связаны, вероятно, с повышением нейрогенного и миогенного компонентов тонуса микрососудов, а также с их морфологическими изменениями. Указанные нарушения в совокупности приводят к снижению эффективности функционирования микрогемодинамики и, как следствие, к ухудшению тканевой перфузии.

Глава 5. НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В соответствии с концепцией нашего исследования мы попытались проследить стадийность изменений в МЦР у пациентов с ГБ. На начальных этапах развития ГБ, на фоне АГ и МАУ в микроциркуляторном русле преобладали спастические процессы. При формировании ГЛЖ нами было отмечено прогрессирование застойно-стазических явлений в МЦР, приводящих к снижению эффективности функционирования микрогемодинамики.

Характер микроциркуляторных расстройств при ГБ III стадии мы оценивали у пациентов с АГ, сопровождавшейся ИБС, а именно стабильной стенокардией напряжения I и II функциональных классов. Выбор данной категории обследуемых обусловлен тем, что, на наш взгляд, они наиболее «приближены», с клинической точки зрения, к предыдущей подгруппе АГ + ГЛЖ, еще не имеют тяжелой кардиоваскулярной патологии (крупноочаговый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК), в связи с чем детальное изучение механизмов прогрессирования ГБ в целом, и сосудистых расстройств в частности, у этой группы больных представляется актуальным научным направлением в контексте разработки стратегии коррекции риска развития у них фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Параметры базального кровотока в МЦР по данным ЛДФ для группы контроля, пациентов с ГБ II стадии, а также при сочетании АГ и ИБС представлены в таблице 10.

При анализе интегральных показателей обнаружено снижение уровня базального кровотока у больных ГБ, прогрессирующее на фоне развития ИБС, что проявляется достоверным уменьшением ПМ.

Параметры базального кровотока в микроциркуляторном русле
у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий

Показатель МЦР	Контроль (n = 30)	ГБ II ст. (n = 40)	ГБ + ИБС (n = 40)
ПМ, перф. ед.	3,38 ± 0,14	2,7 ± 0,14*	2,35 ± 0,59*
СКО, перф. ед.	0,35 ± 0,02	0,29 ± 0,03	0,22 ± 0,08**
Kv, %	11,36 ± 0,87	8,93 ± 0,66*	8,05 ± 1,27*
A _{max} E, перф. ед.	0,15 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,13 ± 0,03
A _{max} M, перф. ед.	0,16 ± 0,02	0,12 ± 0,03*	0,11 ± 0,04
A _{max} N, перф. ед.	0,21 ± 0,02	0,16 ± 0,03*	0,14 ± 0,04
A _{max} R, перф. ед.	0,05 ± 0,01	0,11 ± 0,03*	0,20 ± 0,02**
A _{max} C, перф. ед.	0,07 ± 0,01	0,10 ± 0,02*	0,18 ± 0,03**
A _{max} E/3σ, %	19,85 ± 0,97	17,57 ± 1,15	14,35 ± 1,48
A _{max} M/3σ, %	22,22 ± 1,46	16,56 ± 0,87*	14,43 ± 1,3*
A _{max} N/3σ, %	27,77 ± 0,89	18,54 ± 0,62*	14,13 ± 1,31**
A _{max} R/3σ, %	8,21 ± 0,81	11,10 ± 0,85*	14,37 ± 2,26**
A _{max} C/3σ, %	11,3 ± 1,73	13,91 ± 1,43*	15,22 ± 0,88
BCC, %	2,49 ± 0,13	3,16 ± 0,25*	3,98 ± 0,36**
ПШ, у. е.	1,44 ± 0,12	1,28 ± 0,07	1,03 ± 0,08
ИЭМ, у. е.	1,95 ± 0,1	1,52 ± 0,12*	1,11 ± 0,08**

Примечание. * – разница с контролем достоверна (p < 0,05), ** – разница с группой ГБ II ст. достоверна (p < 0,05)

ЛДФ-граммы больных стенокардией напряжения I и II ФК отличались снижением СКО, характеризующего величину временной изменчивости микроциркуляции.

Исследование амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии выявило нарастание амплитуд респираторного и кардиального ритмов, отражающих функционирование пассивных механизмов регуляции тканевого кровотока, у больных ИБС по сравнению с группой ГБ II ст. Амплитуда флуктуаций в миогенном диапазоне оставалась значимо сниженной по сравнению с контрольными значениями. У лиц со стенокардией напряжения на ЛДФ-грамме более отчетливо определялось снижение амплитуды осцилляций нейрогенного диапазона. Данные отклонения, по-видимому, отражают угнетение вазомоторной активности микрососудов.

Нами отмечено значимое повышение внутрисосудистого сопротивления МЦР у пациентов с ГБ в целом, более выраженное при наличии ИБС (у $3,98 \pm 0,36\%$ пациентов со стабильной стенокардией, у $3,16 \pm 0,25\%$ с ГБ II стадии, $p < 0,05$).

Характеристика механизмов регуляции тканевой перфузии у больных ГБ отражена в таблице 11.

Таблица 11

Механизмы регуляции тканевого кровотока
у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий

Показатель МЦР	Контроль (n = 30)	ГБ II ст. (n = 40)	ГБ + ИБС (n = 40)
Активные механизмы			
Нейрогенный тонус, у. е.	$48,52 \pm 7,52$	$80,13 \pm 4,87^*$	$36,16 \pm 3,82^{**}$
Миогенный тонус, у. е.	$62,81 \pm 15,99$	$100,65 \pm 7,29^*$	$35,67 \pm 3,65^{**}$
Эндотелиально-зависимый компонент тонуса, у. е.	$96,41 \pm 7,52$	$91,24 \pm 7,17$	$85,27 \pm 4,88$
Пассивные механизмы			
Респираторный ритм, %	$24,77 \pm 2,46$	$35,58 \pm 3,67^*$	$43,22 \pm 6,86^{**}$
Кардиоритм, %	$34,13 \pm 5,31$	$42,36 \pm 4,54^*$	$63,66 \pm 2,64^{**}$

Примечание. * – разница с группой контроля достоверна ($p < 0,05$), ** – разница с группой ГБ II ст. достоверна ($p < 0,05$)

В группе ГБ + ИБС снижаются показатели нейрогенного и миогенного компонентов сосудистого тонуса на фоне увеличения вклада респираторного и кардиального ритмов в регуляцию кровотока в МЦР.

Преобладание пассивных механизмов модуляции тканевой перфузии над активными приводит к дальнейшему снижению эффективности функционирования периферической микрогемодинамики при увеличении стадии ГБ, о чем свидетельствует статистически значимое уменьшение ИЭМ у больных группы АГ + ИБС ($1,11 \pm 0,08$ у. е., при ГБ II стадии – $1,52 \pm 0,12$ у. е., $p < 0,05$).

Итак, нами отмечены однонаправленные изменения параметров базального кровотока в МЦР у пациентов с ГБ II и III стадий, проявляющиеся в ухудшении тканевой перфузии и прогрессирующие на фоне развития ИБС.

Для уточнения особенностей функционирования микрогемодинамики у больных с ГБ и ИБС измерение параметров кровотока проводилось не только в условиях физиологической стабильности, но и при функциональных нагрузках.

Проба с задержкой дыхания. У большинства пациентов (57%) со стенокардией напряжения I и II ФК нами было зафиксировано недостаточное (менее чем на 18% от исходного уровня) снижение кровотока в ответ на функциональное воздействие (рис. 6), при ГБ II стадии такой вариант имел место у 40% обследованных ($p < 0,05$).

Низкая реакция кровотока на задержку дыхания может быть обусловлена исходным уменьшением просвета приносящих сосудов за счет их облитерации и сужения, сопровождающихся явлениями стаза и венозного застоя в системе микроциркуляции и усугубляющихся на фоне развития ИБС.

Нормальное снижение тканевой перфузии (у 18–27%) в группе АГ + ИБС отмечено лишь у 19% лиц (в контроле – у 64%, $p < 0,05$).

Постуральная проба. Постуральная проба (рис. 7) выявила недостаточное снижение перфузии (менее чем на 30% от исходного уровня) у 68% больных АГ, сочетающейся с ИБС (при ГБ II стадии – у 45%, $p < 0,05$). Морфологически в этом случае, вероятно, также прогрессируют явления стаза и застоя в МЦР. Реакция микрососудов снижается по мере нарастания тяжести заболевания.

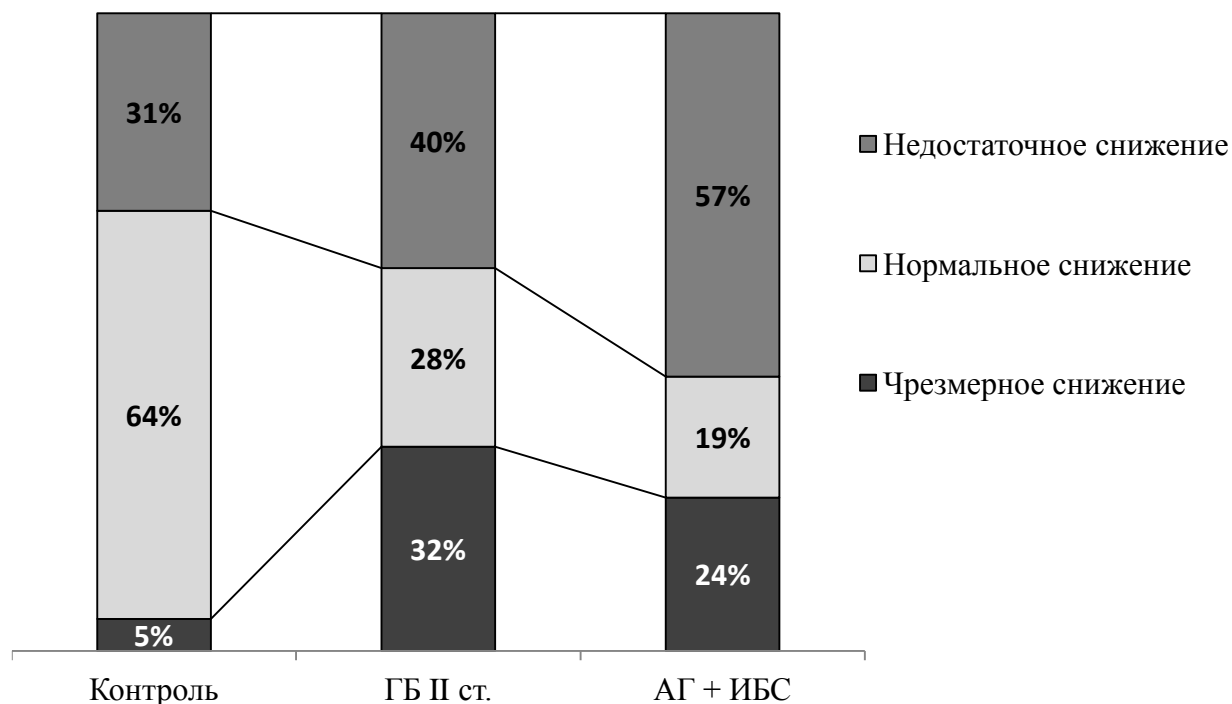


Рис. 6. Частота встречаемости различных вариантов реакции кожного кровотока в пробе с задержкой дыхания у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий

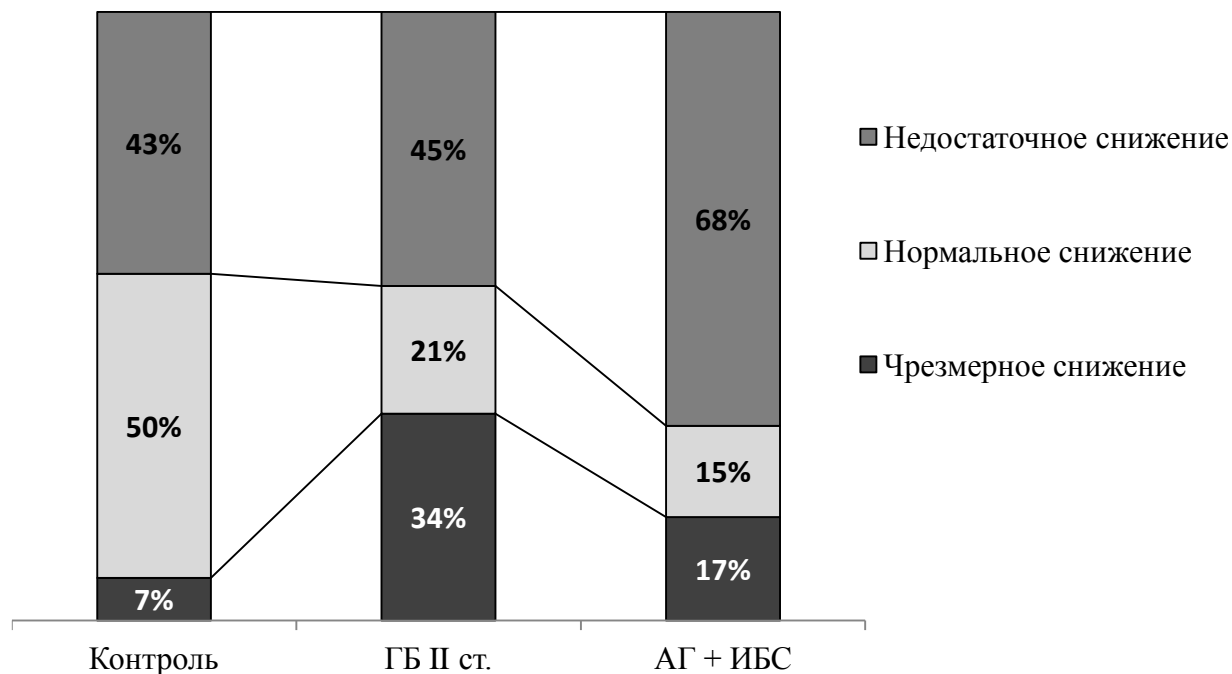


Рис. 7. Частота встречаемости различных вариантов реакции кожного кровотока в постуральной пробе у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий

Прослежены корреляционные взаимосвязи между стадией ГБ и показателями вазоконстрикторных функциональных проб. Так, степень снижения ПМ в дыхательной пробе, характеризующей уровень симпатической активности, оказалась обратно взаимосвязанной со стадией заболевания ($r = -0,61$, $p < 0,05$) что, вероятно, отражает снижение уровня симпатической активации по мере эволюции ГБ [61]. Выявлена также корреляционная зависимость между динамикой ПМ в постуральной пробе и стадией ГБ ($r = -0,64$, $p < 0,05$). Эта особенность может быть связана с расстройством функционирования механизмов вазоконстрикции при возрастании давления крови в венах. По мнению ряда авторов, в основе лежит снижение восприимчивости эндотелия к химическим и механическим раздражителям, а также дисфункция аксон-рефлекса [54].

Окклюзионная проба. Показатели окклюзионной пробы (ОП) у пациентов с ГБ и ИБС представлены в таблице 12.

Таблица 12

Показатели окклюзионной пробы
у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий

Показатель	Контроль (n = 30)	ГБ II ст. (n = 40)	ГБ + ИБС (n = 40)
ПМ _{min} , перф. ед.	1,74 ± 0,06	1,59 ± 0,09	1,39 ± 0,11
ΔПМ, перф. ед.	1,51 ± 0,1	1,17 ± 0,12	1,0 ± 0,1*
ПМ _{max} , перф. ед.	8,32 ± 0,6	6,83 ± 0,49	5,92 ± 1,2*
РКК, %	361,5 ± 23,4	252,8 ± 15,6*	194,9 ± 13,1**
T _{1/2} , с	11,16 ± 0,81	9,15 ± 1,0	8,79 ± 1,27

Примечание: * — разница с контролем достоверна ($p < 0,05$), ** — разница с группой ГБ II ст. достоверна ($p < 0,05$).

При выполнении ОП на ЛДФ-грамме у пациентов с ГБ и стенокардией напряжения I и II ФК определяется снижение величины резерва оттока (ΔПМ)

и максимального показателя реактивной гиперемии (ПМmax), свидетельствующее, вероятно, об усугублении застойно-стазических явлений в МЦР. Наблюдалось достоверное уменьшение средней величины РКК по сравнению с группой ГБ II ст., отражающее угнетение вазомоторных реакций, что в сочетании с вероятными гемореологическими нарушениями приводит к нарушению компенсаторно-приспособительных механизмов МЦР.

Анализ структуры гемодинамических типов МЦР (табл. 13) у пациентов с ГБ и ИБС выявил преобладание доли патологических – застойно-стазического и спастического (суммарно у 80% обследованных).

Таблица 13

Частота встречаемости различных гемодинамических типов
у больных гипертонической болезнью II и III стадий, %

Гемодинамические типы	Контроль (n = 30)	ГБ II ст. (n = 40)	ГБ + ИБС (n = 40)
Нормоциркуляторный	50	23	13
Гиперемический	17	20	7
Спастический	30	32	23
Застойно-стазический	3	25*	57**

Примечание: * — разница с группой контроля достоверна ($p < 0,05$),
** — разница с группой ГБ II ст. достоверна ($p < 0,05$).

Полученные данные согласуются с результатами других исследований [111]. Для пациентов с ГБ II стадии, по результатам нашего исследования, наиболее характерен спастический ГТМ. По мнению ряда авторов, его субстратом является функциональное разрежение сосудистого русла в микроциркуляторной системе [110]. В структуре типов микроциркуляции при сочетании АГ и ИБС преобладает застойно-стазический ГТМ. Его основными признаками являются уменьшение объемного кровотока в тканях и снижение реактивности в ответ на различные стимулы. Согласно результатам проведен-

ных исследований у пациентов с застойно-стазическим ГТМ в МЦР преобладают процессы морфологической рарефикации [73].

По результатам нашего исследования, у пациентов с ГБ, сопровождающейся стенокардией напряжения I и II функциональных классов, отмечается прогрессирование микроциркуляторных расстройств по сравнению с пациентами с ГБ без ИБС. Эти нарушения приводят к дальнейшему ухудшению тканевой перфузии и, по-видимому, косвенно отражают нарастание выраженности морфологических изменений в МЦР, а именно явлений структурной рарефикации.

**Глава 6. ИЗМЕНЕНИЕ ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ
ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II И III СТАДИЙ.
ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ,
СОСУДИСТОЙ ЭЛАСТИЧНОСТИ И СТРУКТУРНО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

При исследовании эластических свойств сосудистой стенки нами были получены следующие результаты (табл. 14).

Таблица 14

Параметры эластичности сосудистой стенки
у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий

Показатель	Контроль (n = 30)	ГБ II ст. (n = 40)	АГ + ИБС (n = 40)
СРПВэ, м/с	7,6 ± 0,2	9,2 ± 0,2*	10,4 ± 0,1**
СРПВм, м/с	8,4 ± 0,1	10,4 ± 0,2*	11,3 ± 0,1**
СРПВм/СРПВэ	1,1 ± 0,01	1,2 ± 0,03*	1,1 ± 0,02
Еэ, тыс.дин/см ²	7,9 ± 0,3	10,6 ± 0,5	11,9 ± 0,3
Ем, тыс.дин/см ²	6,4 ± 0,2	9,8 ± 0,5	10,5 ± 0,3
Ем/Еэ	0,8 ± 0,02	0,97 ± 0,06	0,82 ± 0,02

Примечание: * — разница с группой контроля достоверна ($p < 0,05$),
** — разница с группой ГБ II ст. достоверна ($p < 0,05$).

В целом СРПВ по сосудам эластического и/или мышечного типов была повышена у 78,4% пациентов с АГ: у 67,5% лиц с ГБ II стадии и у 89,3% лиц с сочетанием ГБ и ИБС. Наблюдалась высокая частота совпадений повышения

СРПВэ и СРПВм (84%). Значение СРПВэ более 12 м/с, которое является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [125], зарегистрировано у 10% пациентов с ГБ II стадии и у 15% больных ГБ со стенокардией напряжения I и II ФК.

Данные, представленные в таблице 14, подтверждают достоверное увеличение средних значений показателей СРПВэ и СРПВм у лиц с ГБ II стадии по сравнению с группой контроля. При наличии ИБС выраженность этих изменений значимо нарастает, что, по-видимому, обусловлено прогрессированием процессов ремоделирования сосудов артериального звена [121]. У пациентов с АГ 1-й и 2-й степени нами не были выявлены статистически значимые различия средних значений СРПВэ и СРПВм, что соотносится с результатами других авторов [80].

Исследовали взаимосвязь между показателями эластичности сосудистой стенки, выраженностью микроциркуляторных нарушений, параметрами гипертонического синдрома и структурно-функциональными характеристиками сердечно-сосудистой системы при ГБ (табл. 15).

Таблица 15

Взаимосвязь между показателями лазерной доплеровской флоуметрии, скорости распространения пульсовой волны, центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий*

Показатель	ПМ	Δ ПМ _{ДП}	Δ ПМ _{ПП}	$T_{1/2}$ ОП	РКК _{ОП}	ВСС	ИЭМ
САД	–	$r = -0,47$	–	$r = -0,37$	–	$r = 0,59$	$r = -0,50$
ДАД	$r = -0,52$	–	$r = -0,56$	–	–	–	$r = -0,42$
СРПВм	$r = -0,48$	–	–	$r = -0,49$	$r = -0,53$	$r = 0,42$	$r = -0,40$
СРПВэ	–	–	–	–	–	$r = 0,44$	$r = -0,41$
УО	$r = 0,50$	$r = 0,62$	$r = 0,53$	–	$r = 0,40$	$r = 0,42$	$r = -0,57$
УИ	–	–	–	–	–	$r = 0,71$	–
УПСС	$r = -0,44$	$r = -0,45$	$r = -0,41$	$r = -0,62$	–	$r = 0,60$	$r = -0,42$

Примечание: * – $p < 0,05$.

При проведении корреляционного анализа отмечена взаимосвязь между СРПВэ и уровнем систолического АД ($r = 0,44$, $p < 0,05$) у пациентов с ГБ, т. е. повышение систолического АД сопровождается увеличением СРПВэ. Эта особенность свидетельствует о том, что при ГБ увеличение внутрисосудистого давления на фоне повышения АД, вероятно, вносит свой вклад в нарушение эластичности сосудистой стенки.

У лиц с ГБ нами также была выявлена корреляционная взаимосвязь величин СРПВэ и СРПВм с ТМЖП ($r = 0,38$ и $r = 0,41$ соответственно, $p < 0,05$) и относительной толщиной стенки ЛЖ ($r = 0,35$ и $r = 0,29$ соответственно, $p < 0,05$). Ее наличие, по-видимому, является косвенным подтверждением параллелизма и однонаправленности процессов ремоделирования сердца и сосудов при ГБ.

Результаты исследования выявили взаимосвязи между показателями СРПВ и характером микроциркуляторных нарушений. Так, СРПВм оказалась обратно взаимосвязанной с показателем микроциркуляции, временем полувосстановления кровотока в ОП и резервом капиллярного кровотока (см. табл. 15). Таким образом, увеличение жесткости стенки артерий мышечного типа ассоциируется с ухудшением тканевой перфузии в покое и ослаблением компенсаторных возможностей системы микроциркуляции при функциональной нагрузке.

Как у пациентов с ГБ II стадии, так и при сочетании АГ и ИБС СРПВэ и СРПВм положительно коррелировали с величиной внутрисосудистого сопротивления МЦР и отрицательно – с индексом эффективности микроциркуляции, что, на наш взгляд, отражает параллелизм изменений эластических свойств стенки сосудов крупного и среднего калибра и микроциркуляторных расстройств, а именно снижение эластичности артерий сопровождается нарастанием ВСС и уменьшением эффективности тканевой перфузии.

По результатам нашего исследования, у пациентов с ГБ в целом степень повышения СРПВэ соотносилась с выраженностью микроциркуляторных расстройств. У лиц с показателем СРПВэ, превышающим 9 м/с, достоверно чаще,

чем у лиц с более низкими значениями этого параметра, отмечался застойно-стазический гемодинамический тип микроциркуляции (у 67 и 42% соответственно, $p < 0,05$). При СРПВэ ≥ 10 м/с частота встречаемости ЗСТ возрастала до 81% (табл. 16).

Таблица 16

Частота встречаемости застойно-стазического гемодинамического типа микроциркуляции (%) в зависимости от величины скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий

СРПВэ	Застойно-стазический ГТМ	Другие ГТМ (суммарно)	Уровень достоверности
7–8 м/с	31	69	$p < 0,05$
8,1–9 м/с	52	48	$p > 0,05$
> 9 м/с	67	33	$p < 0,05$
≥ 10 м/с	81	19	$p < 0,05$

Из представленных в таблице 15 данных следует, что чем выше уровень систолического АД, тем короче $T_{1/2}$ в окклюзионной пробе и меньше степень снижения ПМ в дыхательной пробе, отражающей уровень симпатической активности. Эта зависимость, возможно, свидетельствует о высокой реактивности артериол и наклонности их к спазму. Вместе с тем, учитывая обратную взаимосвязь $\Delta\text{ПМ}_{\text{ДП}}$ и стадии гипертонической болезни ($r = -0,61$, $p < 0,05$), можно предполагать, что имеет место снижение активности симпатического отдела ВНС по мере эволюции ГБ. Повышение диастолического АД ассоциировалось с уменьшением показателя микроциркуляции, а увеличение систолического АД – с ростом внутрисосудистого сопротивления МЦР. Параметры гипертонического синдрома отрицательно коррелировали с ИЭМ, подтверждая, по-видимому, негативное влияние стабильного повышения АД на эф-

фективность тканевой перфузии у пациентов с ГБ. Менее сильные отрицательные взаимосвязи выявлены между ИЭМ и возрастом больного ($r = -0,31$, $p < 0,05$), длительностью ГБ ($r = -0,37$, $p < 0,05$), ТМЖП ($r = -0,32$, $p < 0,05$), ОТС ЛЖ ($r = -0,35$, $p < 0,05$).

При сопоставлении результатов ЛДФ и показателей центральной гемодинамики у лиц с ГБ II и III стадий отмечалась сохранность механизмов ответного реагирования микроциркуляции на изменения системного кровотока. Чем выше сердечный выброс (УО), тем выраженнее было увеличение ВСС, снижение ПМ в дыхательной и постуральной пробах (корреляции между УО и $\Delta\text{ПМ}_{\text{ДП}}$, УО и $\Delta\text{ПМ}_{\text{ПП}}$, $p < 0,05$), т. е. местные микроциркуляторные механизмы автоматически увеличивают периферическое сопротивление при возрастании МОК, стремясь вернуть перфузию тканей к нормальным величинам. Уровень УПС сосудов был отрицательно взаимосвязан с ПМ и показателями функциональных проб. В целом повышение величин УО и УПСС ассоциировалось со снижением индекса эффективности микроциркуляции ($r = -0,57$ и $r = -0,42$ соответственно, $p < 0,05$).

У пациентов с АГ и повышенным МОК, которые составили 64% от общего числа обследованных в группе ГБ II стадии и имели 2–4 типы ЦГД, т. е. характеризовались более выраженными гиперкинетическими изменениями центральной гемодинамики, достоверно чаще отмечали спастический ГТМ (у 66%). У лиц без повышения МОК спастический гемодинамический тип микроциркуляции встречался значительно реже (у 41%, $p < 0,05$).

В группе АГ + ИБС преобладали пациенты с повышением ПСС (82% от общего числа обследованных), имевшие 1 и 5 типы ЦГД. У данной категории больных чаще, чем у лиц без повышения ПСС, наблюдался застойно-стазический тип микроциркуляции (у 59 и 36% соответственно, $p < 0,05$).

В целом у пациентов с ГБ II и III стадий застойно-стазический ГТМ чаще сочетался с 1 типом центральной гемодинамики, характеризующимся повышением периферического сопротивления на фоне неизменного МОК, и с 5 типом, при котором ПСС значительно повышено при уменьшении МОК.

Так, 78% обследованных с 1 типом и 97% – с 5 типом ЦГД имели застойно-стазический ГТМ. Среди лиц с гиперемическим ГТМ 53% имели 2 тип функционирования центральной гемодинамики и 33% – 3 тип.

Важно отметить, что у пациентов с неосложненной и осложненной формами ГБ и наличием ГЛЖ в нашем исследовании большая частота встречаемости застойно-стазического ГТМ, характеризующегося уменьшением объемного кровотока в тканях и функционального вазодилататорного резерва, в связи чем он считается наиболее неблагоприятным в прогностическом отношении по сравнению с другими ГТМ [73], ассоциировалась, помимо вышеуказанных факторов, с определенной степенью снижения показателя микроциркуляции (табл. 17).

Нами была предпринята попытка проследить связь между вариантом гипертензионного ремоделирования ЛЖ и характером микроциркуляторных расстройств у пациентов с ГБ. Выявлено, что при наличии концентрического типа ГЛЖ (КЦ ГЛЖ) выраженность нарушений микроциркуляции нарастает и чаще регистрируется застойно-стазический ГТМ (табл. 17).

Таблица 17

Частота встречаемости застойно-стазического гемодинамического типа микроциркуляции (%) в различных клинических ситуациях у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий

Признак	Застойно-стазический ГТМ	Другие ГТМ (суммарно)	Уровень достоверности
СРПВэ > 9 м/с	67	33	p < 0,05
СРПВэ ≥ 10 м/с	81	19	p < 0,05
1 тип ЦГД	78	22	p < 0,05
5 тип ЦГД	97	3	p < 0,05
ПМ < 2,2 перф. ед. + ГЛЖ	62	38	p < 0,05
КЦ ГЛЖ	54	46	p < 0,05

Таким образом, у пациентов с ГБ II и III стадий на выраженность микроциркуляторных расстройств влияют нарушение эластичности артериальной стенки, увеличение сердечного выброса, повышение ПСС, наличие и характер ГЛЖ.

Вышеописанные положения проиллюстрируем клиническими примерами.

Клинические примеры

1. Пациентка Р., 55 лет, предъявляет жалобы на головные боли, особенно в конце рабочего дня, снижение работоспособности, нарушение сна.

Из анамнеза: около 12 месяцев отмечает повышение АД до 146–150/80–90 мм рт. ст. К врачу не обращалась. Антигипертензивные препараты регулярно не принимает, эпизодически (по совету коллеги) принимает эналаприл 2,5–5,0 мг. Не курит. Работает бухгалтером в торговой компании, отмечает частые стрессовые ситуации, связанные с профессиональной деятельностью. Отец пациентки умер в возрасте 42 лет от инфаркта миокарда.

Объективное обследование: состояние удовлетворительное. ИМТ – 26,4 кг/м², окружность талии – 76 см. Кожные покровы чистые, отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. АД в положении сидя – 146/92 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд./мин. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца звучные, ритм правильный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон, почки не пальпируются.

Результаты лабораторного и инструментального обследования: общий анализ крови в норме. Исследование суточной мочи: микроальбуминурия – 160 мг/сут. Биохимия крови: глюкоза – 5,1 ммоль/л, креатинин – 75 мкмоль/л, общий холестерин – 6,9 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,5 ммоль/л, ХС ЛПВП –

1,2 ммоль/л, триглицериды – 1,6 ммоль/л, калий – 4,2 ммоль/л, натрий – 148,0 ммоль/л.

ЭКГ: ЭОС не отклонена, ритм синусовый, правильный с частотой 74 в мин, признаков ГЛЖ не выявлено.

ЭхоКГ: ЛЖ: КДР – 48 мм, КСР – 25,3 мм, ФВ–77%, ТМЖП – 9–10,4 мм, ЗСЛЖ – 10 мм. ММЛЖ – 172 г, ИММЛЖ – 97,2 г/м². Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. ЛП: 37–38 × 50 мм. Аорта: корень – 32 мм, ВА – 33,7 мм, дуга – 28 мм, НА – 26 мм. АК: фиброз кольца. АР 1 ст. МР 1 ст. ПЖ: 32 мм. ПП – норма. ТР 1 ст. Диаметр ствола легочной артерии – 26 мм. Р_{средн.} – 19 мм рт. ст. Перикардальное пространство свободно. Заключение: полости сердца не увеличены. Миокард не утолщен. Сократительная функция ЛЖ удовлетворительная. Дегенеративные изменения АК, МК. НМК 1 ст. НАК 1 ст.

Показатели центральной гемодинамики: УО – 85 мл, УИ – 46 мл/м², МОК – 6,12 л/мин, СИ – 3,3 л/мин/м², ОПСС – 1436 дин×с/см⁻⁵, УПСС – 35 у. е. Заключение: «Гиперкинетический вариант функционирования ЦГД».

Данные сфигмографии: СРПВэ – 8,43 м/с, СРПВм – 9,35 м/с, См/Сэ – 1,1, Ем – 7,8 тыс.дин/см², Еэ – 9,6 тыс.дин/см², Ем/Еэ – 0,8. Заключение: «СРПВ по сосудам эластического и мышечного типа выше нормы».

Данные ЛДФ: ПМ – 2,75 перф. ед., СКО – 0,25 пф. ед., Kv – 8,95%, A_{max}E – 0,15 перф. ед., A_{max}N – 0,16 перф. ед., A_{max}M – 0,12 перф. ед., A_{max}R – 0,05 перф. ед., A_{max}C – 0,08 перф. ед., НТ – 72 у. е, МТ – 98 у. е, ЭЗКТ – 78 у. е, R-ритм – 33%, C-ритм – 40%, ВСС – 2,8%, ИЭМ – 1,8%.

Степень снижения ПМ в пробе с задержкой дыхания – 29%, в постуральной пробе – 47%. Оклюзионная проба: РКК – 548%, T1/2 – 10 с.

По результатам исследования состояние микроциркуляции характеризуется снижением базального уровня тканевой перфузии, снижением вазомоторной активности микрососудов с повышением нейрогенного и миогенного компонентов тонуса резистивного звена МЦР, увеличением вклада респираторного и кардиального ритмов в модуляцию кровотока, повышением ВСС и

снижением эффективности микроциркуляции. Чрезмерное снижение кровотока в дыхательной и постуральной пробах свидетельствует о высокой реактивности артериол и склонности их к спазму, вероятно, на фоне активации симпатического отдела ВНС. Регистрируется спастический тип микроциркуляции, увеличенный РКК характеризует сохранность компенсаторных возможностей микрогемодинамики.

Таким образом, у пациентки имеет место ГБ II стадии, АГ 1 степени, МАУ, дислипидемия, избыточная масса тела, снижение эластичности стенки артерий крупного и среднего калибра, гиперкинетический вариант функционирования ЦГД, спастический тип микроциркуляции. Риск сердечно-сосудистых осложнений – высокий.

2. Пациент А., 49 лет, предъявляет жалобы на головные боли, снижение работоспособности, давящие боли за грудиной при быстрой ходьбе, подъеме по лестнице на 6 этаж, купирующиеся через 1–3 минуты после прекращения нагрузки или приема нитроглицерина.

Из анамнеза: около 4 лет при эпизодическом измерении АД отмечает подъемы до 150–170/100 мм рт. ст. Боли за грудиной беспокоят в течение последнего года. Нерегулярно принимает метопролол 50 мг/сут, каптоприл при повышении АД, нитроглицерин при болях за грудиной. Работает в частном охранном предприятии, ведет малоподвижный образ жизни. Стаж курения – 25 лет, выкуривает до 10–15 сигарет в день. Мать пациента страдала АГ, умерла в возрасте 63 лет от инсульта.

Объективное обследование: состояние удовлетворительное. ИМТ – 28 кг/м², окружность талии – 90 см. Кожные покровы чистые, отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. АД в положении сидя – 160/100 мм рт. ст., ЧСС – 74 уд./мин. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости расширены влево. Тоны сердца ритмичны, I тон на верхушке приглушен, акцент II тона над аортой. Дыхание везикулярное с жестким

оттенком, хрипов нет. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон, почки не пальпируются.

Результаты лабораторного и инструментального обследования: общий анализ крови и мочи – без патологии. Биохимия крови: глюкоза – 4,8 ммоль/л, креатинин – 81 мкмоль/л, общий холестерин – 6,6 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,7 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,0 ммоль/л, триглицериды – 1,9 ммоль/л, калий – 4,3 ммоль/л, натрий – 145,2 ммоль/л.

ЭКГ: ЭОС не отклонена, ритм синусовый, правильный с частотой 76 в мин, признаки ГЛЖ. Велоэргометрическая проба: положительная, II ФК.

ЭхоКГ: ЛЖ: КДР – 52 мм, КСР – 38 мм, ФВ – 63%, ТМЖП – 12 мм, ЗСЛЖ – 12 мм. ИММЛЖ – 136 г/м². Диастолическая функция ЛЖ нарушена – 1 тип. ЛП: 36 × 48 мм. Аорта: корень – 32 мм, ВА – 34 мм, дуга, НА – норма. АК: фиброз кольца. АР 0 ст. МР 1 ст. ПЖ: 35 мм. ПП: 30 × 35 мм. ТР 1 ст. Диаметр ствола легочной артерии – 27 мм. Р_{средн.} – 19 мм рт. ст. Перикардальное пространство свободно. Заключение: «Полости сердца не увеличены. Концентрическая гипертрофия ЛЖ. Сократительная функция ЛЖ удовлетворительная. Атеросклероз аорты и клапанов. НМК 1 ст.».

Показатели центральной гемодинамики: УО – 70 мл, УИ – 34 мл/м², МОК – 5,3 л/мин, СИ – 2,6 л/мин/м², ОПСС – 1803 дин×с/см⁻⁵, УПСС – 46 у. е. Заключение: «Увеличение ОПСС».

Данные сфигмографии: СРПВэ – 10,2 м/с, СРПВм – 11,4 м/с, См/Сэ – 1,12, Ем – 12,6 тыс.дин/см², Еэ – 14 тыс.дин/см², Ем/Еэ – 0,8. Заключение: «СРПВ по сосудам эластического и мышечного типов выше нормы».

Данные ЛДФ: ПМ – 2,36 перф. ед., СКО – 0,26 перф. ед., Кv – 8,15 %, А_{max}Е – 0,13 перф. ед., А_{max}N – 0,15 перф. ед., А_{max}М – 0,12 перф. ед., А_{max}R – 0,19 перф. ед., А_{max}С – 0,18 перф. ед. НТ – 58 у. е., МТ – 55 у. е., ЭЗКТ – 61 у. е., R-ритм – 44%, С-ритм – 59%, ВСС – 3,9%, ИЭМ – 0,74%.

Степень снижения ПМ в пробе с задержкой дыхания – 9%, в постуральной пробе – 22%. Оклюзионная проба: РКК – 180%, Т1/2 – 11 с.

По результатам исследования состояние микроциркуляции характеризуется снижением базального уровня тканевой перфузии и его временной изменчивости, угнетением вазомоторной активности микрососудов, снижением нейрогенного и миогенного компонентов тонуса резистивного звена МЦР, увеличением вклада респираторного и кардиального ритмов в модуляцию кровотока, повышением ВСС и снижением эффективности микроциркуляции. Недостаточное снижение кровотока в дыхательной и постуральной пробах косвенно отражает наличие стаза и застоя в веноулярном звене, уменьшение просвета приносящих микрососудов за счет их облитерации, а также уменьшение вклада симпатических влияний в регуляцию тонуса артериол. Регистрируется застойно-стазический гемодинамический тип микроциркуляции, снижение РКК свидетельствует об ослаблении компенсаторных возможностей МЦР, вероятно, за счет преобладания структурной rareфикации микрососудов.

Итак, у пациента имеет место ГБ III стадии, АГ 2 степени, ГЛЖ, ИБС: стенокардия напряжения II ФК, дислипидемия, избыточная масса тела, снижение эластичности стенки артерий крупного и среднего калибра, нарушение функционирования ЦГД с увеличением ОПСС, застойно-стазический тип микроциркуляции. Риск сердечно-сосудистых осложнений – очень высокий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным представлениям периферические сосуды являются одним из органов-мишеней при ГБ [117, 121, 124]. Поражение артерий крупного и среднего калибра, а также сосудов микроциркуляторного звена, по-видимому, играют немаловажную роль в патогенезе АГ, внося свой вклад в развитие и прогрессирование дисфункции миокарда, почек и головного мозга [216].

Процессы, происходящие в микрососудах различных органов при АГ, имеют общие черты и сводятся к нарушению регуляции сосудистого тонуса с преобладанием вазоконстрикции, ремоделированию артериол и разрежению (рарефикации) капиллярной сети. В результате снижаются интенсивность и эффективность тканевой перфузии. На фоне ГБ ремоделированию подвергаются артерии крупного и среднего калибра, ухудшаются эластические свойства их стенки, что находит отражение в увеличении такого параметра, как СРПВ. Важная роль в запуске и прогрессировании сосудистого ремоделирования отводится изменению гемодинамических условий и эндотелиальной дисфункции. Последняя представляет собой генерализованный патологический процесс в сосудистой системе, поражающий одновременно клубочки почек, сосуды сетчатки и интиму сосудов большего калибра.

В нашем исследовании приняли участие пациенты среднего возраста с верифицированным диагнозом ГБ, различными вариантами поражения органов-мишеней (МАУ, ГЛЖ), сопутствующей ИБС (стенокардией напряжения I и II ФК). Большинство из них имели систоло-диастолическую АГ 1–2 степени и характеризовались очень высокой степенью риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Среди обследованных основной группы преобладали пациенты с ГЛЖ, причем не было выявлено значимых различий в структурных параметрах сердца при ГБ II и III стадий. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с ГБ II стадии в целом характери-

зовалось увеличением МОК, а у лиц с ГБ, осложненной ИБС, – повышением ПСС, что нашло отражение в структуре типов центральной гемодинамики.

При исследовании состояния микроциркуляции с помощью ЛДФ у пациентов с ГБ нами были выявлены следующие особенности. Функциональное состояние системы микроциркуляции при ГБ II стадии в целом характеризовалось сниженным уровнем тканевой перфузии (ПМ), достоверно отличающимся от возрастного контроля в подгруппе АГ + ГЛЖ. Снижение K_v указывает на угнетение вазомоторной активности микрососудов. На ЛДФ-грамме отмечено уменьшение вклада амплитуд колебаний нейрогенного и миогенного диапазонов относительно средней модуляции кровотока наряду с увеличением вклада амплитуд респираторного и кардиального ритмов. Эти изменения свидетельствуют о снижении вазомоторной активности микрососудов с повышением нейрогенного и миогенного компонентов тонуса резистивных микрососудов на фоне активации пассивных механизмов регуляции кровотока в МЦР. Респираторные флуктуации увеличиваются при возрастании количества эритроцитов в венозном русле, в том числе на фоне венозного застоя. Амплитуда сердечного ритма связана с притоком крови в МЦР и пульсовым объемом. Перераспределение спектральной мощности в пользу ритмов респираторного и кардиального диапазонов приводит к снижению эффективности функционирования микроциркуляции. Кроме того, у лиц с ГБ II стадии значительно нарастает внутрисосудистое сопротивление МЦР. При АГ, сочетающейся с ИБС, выраженность тканевой гипоперфузии имеет тенденцию к увеличению, уменьшается временная вариабельность микрокровотока (СКО), снижаются показатели нейрогенного и миогенного компонентов сосудистого тонуса на фоне дальнейшего увеличения вклада респираторного и кардиального ритмов в регуляцию кровотока в МЦР, возрастает ВСС. Преобладание пассивных механизмов модуляции тканевой перфузии над активными приводит к прогрессирующему снижению эффективности функционирования периферической микрогемодинамики при увеличении стадии ГБ.

Результаты функциональных проб у пациентов с АГ и МАУ свидетельствуют о сохранности механизмов регуляции и резервов тканевой перфузии, высокой реактивности и склонности к спазму приносящих микрососудов, вероятно, вследствие избыточной активации симпатического отдела ВНС [131]. При ГБ II стадии с ГЛЖ превалировало недостаточное снижение кровотока в МЦР в ответ на функциональное воздействие в дыхательной и постуральной пробах, что может иметь место при исходном спазме микрососудов (артериол и прекапилляров) с повышением миогенного компонента тонуса, а также при снижении скорости движения форменных элементов крови через МЦР. Морфологически в этом случае фиксируются явления стаза и застоя в веноулярном звене МЦР [53]. Пациенты с ГЛЖ характеризовались уменьшением РКК, свидетельствующим об ослаблении компенсаторных возможностей тканевого кровотока. В подгруппе АГ + ГЛЖ при выполнении окклюзионной пробы также наблюдалось снижение максимального показателя реактивной гиперемии. Эту особенность можно объяснить нарушением способности сосудов МЦР к дилатации в ответ на возрастание потока крови, обусловленным преобладающим влиянием на сосудистую стенку вазоконстрикторных факторов и/или низким выбросом эндотелиального фактора вазодилатации [169, 176].

Выраженность описанных изменений нарастала у обследованных из группы АГ + ИБС. Низкая реакция кровотока на функциональное воздействие в данном случае может быть обусловлена исходным уменьшением просвета приносящих сосудов за счет их облитерации и сужения и прогрессированием застойно-стазических явлений в МЦР [53]. Наблюдалось достоверное уменьшение средней величины РКК по сравнению с группой ГБ II стадии, отражающее угнетение вазомоторных реакций, что в сочетании с вероятными гемореологическими нарушениями приводит к истощению компенсаторно-приспособительных механизмов системы микроциркуляции.

Попытаемся объяснить полученные результаты с учетом факторов, от которых зависит уровень ЛДФ-сигнала, и современных представлений о структурно-функциональной перестройке сосудистого русла на фоне ГБ.

В норме у здорового человека имеется некоторое количество активно нефункционирующих капилляров, они выключены из кровотока и составляют, по существу, резерв МЦР. Когда метаболические потребности органа возрастают (например при физической нагрузке или повышении внешней температуры, в стрессовой ситуации), эти капилляры открываются, способствуя увеличению интенсивности внутритканевого обмена веществ.

На начальных этапах формирования ГБ преобладала гиперсимпатикотония, «симпатическая доминанта» с увеличением сердечного выброса, тогда как изменения ОПСС выявлялись реже [88]. В микроциркуляторном русле возрастало количество активно функционирующих микрососудов, благодаря чему усиливался капиллярный кровоток. В человеческом организме сосудистая сеть сформирована таким образом, что кровоток в ней, с позиций биофизики, подвержен влиянию закона параллельного соединения проводников. В результате, увеличение числа капилляров, одновременно включенных в кровотоки, способствует уменьшению давления крови на стенку каждого из них. Медиаторы симпатической нервной системы адреналин и норадреналин оказывают не только прессорное действие, но и стимулируют процессы клеточного роста и пролиферации, увеличивают синтез белка, что способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы [63, 166]. По мере эволюции заболевания отмечается снижение уровня симпатической активации, и на более поздних стадиях ГБ ведущую роль играют морфологические изменения сосудов, способствующие увеличению периферического сопротивления.

В условиях пролонгированного воздействия высокого сердечного выброса и увеличенной СРПВ на МЦР просвет резистивных сосудов сокращается. Возможно даже полное закрытие их просвета, обусловленное спазмом прекапиллярных сфинктеров, с целью ограничения нагрузки на стенку капилляра [73, 167]. О такой реакции микрососудов, именуемой в научной литературе «эффектом Bayliss», мы упоминали выше. При этом сокращение площади поперечного сечения просвета сосудов малого калибра сочетается с нарастанием их реактивности. Далее в МЦР развиваются процессы облитерации и

рарефикации, затрагивающие капилляры и мелкие артериолы [204, 218]. Первоначально разрежение капиллярной сети является преимущественно функциональным и обусловлено вазоконстрикцией. Функциональная рарефикация отражается на ЛДФ-грамме в виде спастического ГТМ [73, 109]. В этом случае исходный показатель микроциркуляции ниже нормы, но в ответ на функциональное воздействие (т. е. при проведении окклюзионной пробы) число микрососудов, включенных в кровоток, возрастает. В итоге отношение максимального ПМ после прекращения окклюзии к исходному (резерв кровотока) увеличивается. Подобные изменения выявлены нами у пациентов с АГ и МАУ, известной как ранний маркер поражения органов-мишеней при ГБ.

Микроциркуляция почек претерпевает существенные изменения на фоне ГБ [150, 190]. Формируется клубочковая гипертензия, которая приводит к механическому повреждению базальной мембраны клубочка с повышением ее проницаемости, а также структурным изменениям почечных сосудов. При стабильной и длительной АГ наблюдаются утолщение интимы, гипертрофия и гиперплазия мышечных клеток, гиалиноз стенки почечных сосудов, увеличение соотношения толщины стенки сосуда к его просвету. Наиболее выражены морфологические изменения афферентных артериол, являющихся основной зоной защиты от повышенного гидростатического давления на клубочек. Увеличивается почечное сосудистое сопротивление.

На следующем и более позднем этапе в МЦР развивается структурная инволюция. Морфологическая редукция микрососудов реализуется в уменьшении количества действующих капилляров, и даже максимальная их дилатация не способна поддерживать тканевую перфузию на адекватном уровне [73, 218]. На ЛДФ-грамме наблюдается застойно-стазический ГТМ, при котором сниженное количество микрососудов образует малый объемный кровоток. Поскольку внешние стимулы (в частности окклюзия) не вызывают значимого изменения числа функционирующих микрососудов, на ЛДФ-грамме регистрируются низкие значения максимального постокклюзионного ПМ и РКК [73]. Такой характер отклонений, по результатам нашего исследования,

преобладает у пациентов с АГ и ГЛЖ. Полученные нами данные о перераспределении ГТМ в сторону патологических при ГБ согласуются с результатами исследований других авторов [53, 44, 45, 73].

В системе микроциркуляции миокарда также происходят значимые изменения в процессе формирования гипертонического сердца [126, 175]. ГЛЖ сопровождается уменьшением плотности МЦР миокарда, ремоделированием коронарных артериол, благодаря чему они утрачивают способность к вазодилатации в ответ на нейрогуморальные стимулы. Это приводит к снижению функционального резерва коронарного кровотока и способствует ишемии гипертрофированного миокарда.

Некоторыми авторами была продемонстрирована тесная корреляция между изменениями показателей микроциркуляции и степенью выраженности атеросклероза [13, 53]. По результатам нашего исследования, у больных стенокардией напряжения I–II ФК различные нарушения микроциркуляции наблюдаются в 90% случаев. В структуре типов микроциркуляции при сочетании АГ и ИБС также превалирует застойно-стазический ГТМ, причем частота его выявления значимо увеличивается по сравнению с ГБ II стадии. Подчеркнем, что его основными признаками являются уменьшение объемного кровотока в тканях, снижение реактивности микрососудов в ответ на различные стимулы; соотношение функциональной и структурной rareфикации микрососудов резко смещено в сторону последней [53, 73]. Указанные особенности позволяют считать такой вариант микроциркуляторных расстройств наиболее тяжелым и неблагоприятным в прогностическом отношении.

В нашей работе мы оценивали микроциркуляторные нарушения и их взаимосвязь с изменениями эластичности артерий крупного и среднего калибра при ГБ. У обследованных с ГБ II стадии выявлено достоверное повышение СРПВ по сосудам эластического и мышечного типов, свидетельствующее о ремоделировании артерий. Выраженность указанных изменений нарастает на фоне ИБС, что подтверждается и другими авторами [24, 227]. Действительно, уменьшение податливости артерий увеличивает постнагрузку ЛЖ, что приво-

дит к изменению коронарного кровотока с относительным снижением субэндокардиальной перфузии [47]. В некоторых исследованиях получена связь отдельных показателей эластичности артерий с тяжестью коронарной болезни. Показано, что артериальный комплайнс и центральное АД коррелируют с выраженностью коронарного атеросклероза [227]. Возрастание СРПВэ зависит от величины ФК стенокардии напряжения [24]. У пациентов с ИБС была выявлена корреляция между СРПВ и количеством пораженных коронарных артерий (по данным коронарографии). Исследователями сделан вывод о том, что СРПВ является независимым фактором, определяющим коронарный резерв, и предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [1, 224]. Пациенты с ИБС и СРПВ, превышающей 13,35 м/с, имели в 2,3 раза больший риск развития осложнений, чем пациенты с меньшей СРПВ [224].

При проведении исследования нами были выявлены взаимосвязи между ухудшением эластичности артериальной стенки и характером микроциркуляторных нарушений. Отмечено, что у пациентов с ГБ в целом степень повышения СРПВэ соотносилась с выраженностью микроциркуляторных расстройств. Так, у 67% лиц с СРПВэ, превышающей 9 м/с, встречался застойно-стазический гемодинамический тип микроциркуляции. При СРПВэ ≥ 10 м/с частота встречаемости ЗСТ возрастала до 81%. СРПВм оказалась обратно взаимосвязанной с показателем микроциркуляции, временем полувосстановления кровотока в ОП и резервом капиллярного кровотока. Таким образом, увеличение жесткости стенки артерий мышечного типа ассоциируется с ухудшением тканевой перфузии в покое и ослаблением компенсаторных возможностей системы микроциркуляции при функциональной нагрузке. Как у пациентов с ГБ II стадии, так и при сочетании ГБ и ИБС показатели СРПВэ и СРПВм положительно коррелировали с величиной ВСС МЦР и отрицательно – с индексом эффективности микроциркуляции, то есть снижение эластичности артерий сопровождается нарастанием ВСС и уменьшением эффективности тканевой перфузии.

Указанные факты, на наш взгляд, отражают параллелизм изменений эластических свойств стенки сосудов крупного и среднего калибра и микроциркуляторных расстройств у пациентов с ГБ.

Проблема исследования и клинической оценки микроциркуляции при ГБ представляет интерес с точки зрения не только патофизиологии, но и практической медицины. Во-первых, показатели микрогемодинамики дают представление о фундаментальных патофизиологических процессах, протекающих на уровне тканей, а во-вторых, адекватное функционирование системы микроциркуляции обеспечивает здоровье и качество жизни пациента. Особую роль играет состояние многоуровневых функциональных систем организма, обеспечивающих регуляцию микрососудистого русла: систем саморегуляции, местных и общих факторов. С этих позиций неинвазивный и не имеющий противопоказаний к применению метод ЛДФ предоставляет уникальные возможности для исследования микроциркуляции *in vivo*, в том числе в динамике до и после лечебных мероприятий. Включение в комплекс обследований спектральных характеристик осцилляций кровотока позволяет оценить функциональное состояние регионарных регуляторных механизмов как в совокупности, так и по отдельности.

Результаты проведенного исследования позволили нам разработать схему дополнительного обследования пациентов с гипертонической болезнью с целью выявления у них значимых нарушений микроциркуляции (рис. 8).

При реализации данного алгоритма из всех пациентов с ГБ по результатам общего и дополнительного клинического обследования предлагается выделить группу лиц с наличием ГЛЖ, и/или СРПВэ > 9 м/с, и/или сопутствующей ИБС (СтСт I–II ФК). В нашем исследовании таковых было 67 из 80 человек. У этих пациентов предполагается более высокая, по сравнению с остальными, частота встречаемости значимых микроциркуляторных расстройств, а именно застойно-стазического ГТМ. И этой категории больных целесообразно провести исследование микроциркуляции методом ЛДФ. Из 67 человек застойно-стазический ГТМ был зарегистрирован у 34 (51%), то есть, фактически, у каждого второго.

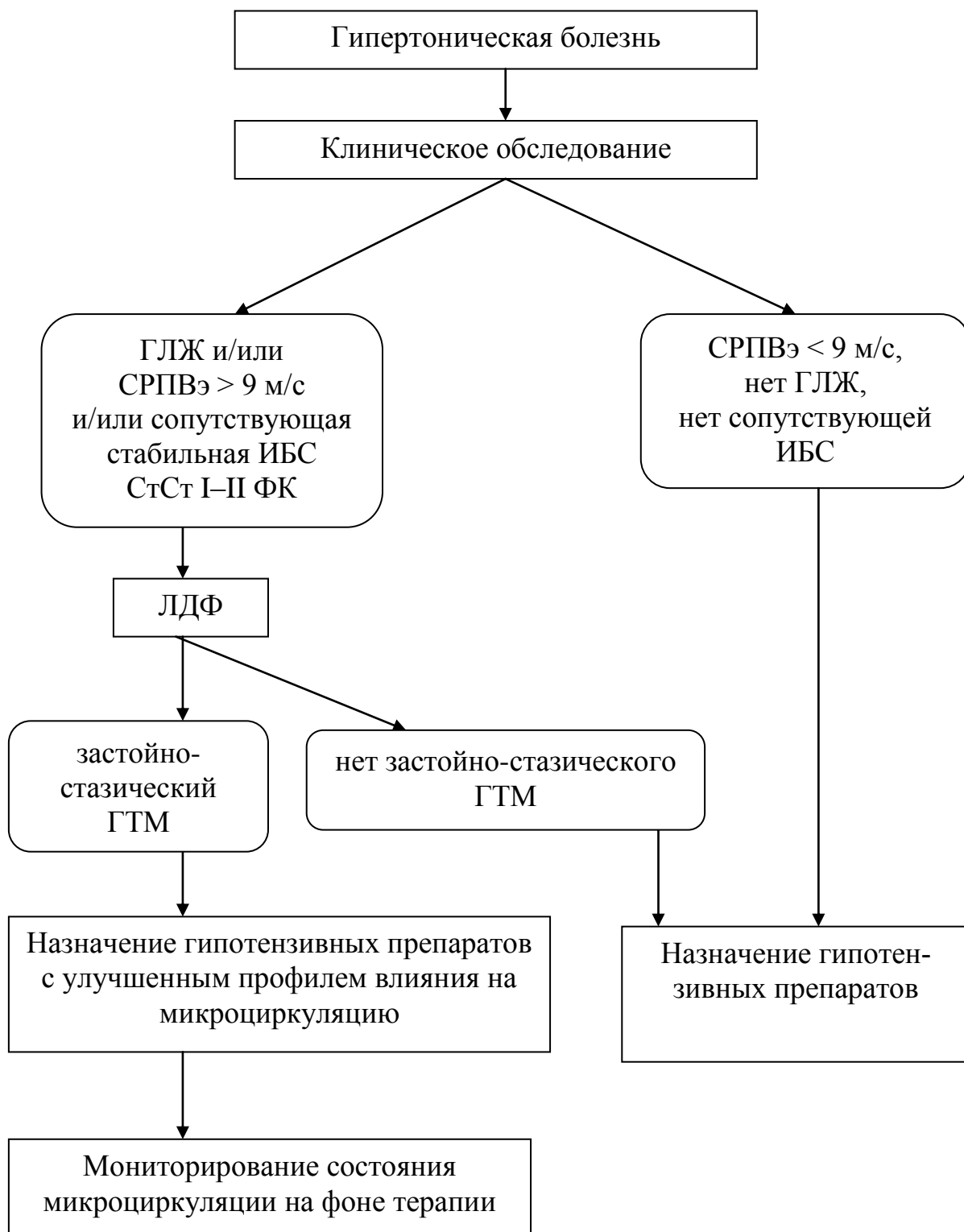


Рис. 8. Алгоритм обследования и лечения пациентов с гипертонической болезнью

Результаты оценки функционального состояния МЦР методом ЛДФ, на наш взгляд, следует учитывать при назначении гипотензивной терапии.

В частности, пациентам с ГБ, имеющим выраженные микроциркуляторные нарушения, рекомендованы препараты с улучшенным профилем влияния на параметры тканевого кровотока. В дальнейшем возможно мониторирование состояния микроциркуляции с использованием ЛДФ на фоне терапии с целью комплексной оценки ее эффективности.

Микроциркуляторные нарушения, по-видимому, играют одну из ключевых ролей в возникновении и прогрессировании поражения органов-мишеней при ГБ. МЦР само по себе может рассматриваться как самый крупный орган-мишень АГ. В условиях развития стратегии профилактической медицины наличие органопротективных свойств становится одним из требований, предъявляемых к антигипертензивным препаратам.

Сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика признано обоснованным и высокоэффективным вариантом комбинированной антигипертензивной терапии, обеспечивающим воздействие на основные патофизиологические механизмы ГБ. Комбинация периндоприла и индапамида обладает клинической эффективностью, способностью снижать сердечно-сосудистый риск, а также органопротективными свойствами. Это подтверждают результаты крупномасштабных клинических исследований, в частности REASON, PREMIER, PROGRESS, OPTIMAX, ADVANCE, PICHEL [144, 156, 194, 200]. Ангиопротективный эффект периндоприла, его благоприятное влияние на эластичность стенки артерий, сердечно-сосудистое ремоделирование, эндотелиальную функцию доказан также по результатам исследований COMPLIOR, EUROPA [152, 207].

В ряде других работ отмечено положительное влияние периндоприла и индапамида на состояние микроциркуляции, заключающееся в увеличении объема и скорости периферического кровотока, повышении амплитуды вазомоторных колебаний, улучшении реакций сосудов МЦР на функциональные пробы и структуры ГТМ, увеличении плотности артериол и капилляров [74, 19, 64, 184, 215, 223]. Наибольшая положительная динамика наблюдалась

в группе комбинированного приема исследуемых препаратов. Эти эффекты, вероятно, обусловлены улучшением реологических свойств крови и функции эндотелия, разрешением вазоспастических и застойно-стазических явлений, обратным развитием ремоделирования МЦР. Возможно, именно позитивное воздействие на состояние МЦР лежит в основе органопротективного эффекта гипотензивных препаратов [78].

Таким образом, вышеизложенные факты позволяют считать комбинацию периндоприла и индапамида одним из наиболее оптимальных вариантов антигипертензивной терапии у пациентов с ГБ, поражением органов-мишеней, нарушениями эластичности сосудистой стенки и микроциркуляторными расстройствами.

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали гетерогенность изменений в характере функционирования системы микроциркуляции у пациентов с ГБ, связь этих изменений с поражением органов-мишеней, ухудшением эластических свойств сосудистой стенки, параметрами макрогемодинамики и ассоциированными клиническими состояниями. Полученные данные могут не только способствовать развитию наших представлений о патогенезе заболевания, но и внести свой вклад в совершенствование лечебно-диагностической тактики при ГБ.

ВЫВОДЫ

1. Микроциркуляторные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью II стадии различаются при отдельных вариантах поражения органов-мишеней. Состояние микроциркуляции у лиц с микроальбуминурией характеризуется преобладанием вазоконстрикции с формированием спастического гемодинамического типа, а также удовлетворительными компенсаторными возможностями капиллярного кровотока. При наличии гипертрофии левого желудочка отмечается выраженная микроциркуляторная дисфункция: чаще формируется застойно-стазический гемодинамический тип, снижен уровень тканевой перфузии.
2. У лиц с сочетанием гипертонической болезни и стабильной ишемической болезни сердца (стенокардии напряжения I–II функционального класса) по сравнению с пациентами, страдающими изолированной гипертонической болезнью, регистрируются более значимые микроциркуляторные нарушения: меньший индекс эффективности тканевой перфузии, более низкий сосудистый тонус и резерв капиллярного кровотока, более высокое внутрисосудистое сопротивление микроциркуляторного русла, преобладание застойно-стазического гемодинамического типа микроциркуляции.
3. Микроциркуляторные расстройства при гипертонической болезни II и III стадий сопряжены со снижением эластичности сосудистой стенки и изменениями центральной гемодинамики. Уменьшение эффективности тканевой перфузии и более частое формирование застойно-стазического типа микроциркуляции наблюдается у лиц с повышением скорости пульсовой волны более 9 м/с, увеличением сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления.
4. Взаимосвязь микроциркуляторных расстройств с поражением ряда органов-мишеней обосновывает дополнения к алгоритму обследования паци-

ентов с гипертонической болезнью II стадии, заключающиеся в выполнении лазерной доплеровской флоуметрии (с целью оценки состояния микроциркуляции) лицам с гипертрофией левого желудочка и/или скоростью пульсовой волны более 9 м/с. Это позволяет выделить группу пациентов с клинически значимыми нарушениями микроциркуляции (в виде застойно-стазического типа микрокровотока), которым показано назначение антигипертензивных препаратов с улучшенным профилем воздействия на параметры тканевой перфузии для коррекции выявленных нарушений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В комплекс дополнительного инструментального обследования пациентов с гипертонической болезнью, в том числе и при сопутствующей стабильной ишемической болезни сердца в виде стенокардии напряжения I и II функциональных классов, целесообразно включать оценку микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии с проведением функциональных проб для уточнения характера и выраженности нарушений микрокровотока.

Показаниями для выполнения лазерной доплеровской флоуметрии у лиц с гипертонической болезнью является наличие гипертрофии левого желудочка и скорость пульсовой волны по сосудам эластического типа более 9 м/с.

Результаты оценки микроциркуляции у лиц с гипертонической болезнью методом лазерной доплеровской флоуметрии позволяют выделить группу пациентов, имеющих значимые нарушения тканевого кровотока (в виде застойно-стазического типа), которым показано назначение гипотензивных препаратов с улучшенным профилем влияния на микроциркуляцию крови.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ВСС	внутрисосудистое сопротивление (микроциркуляторного русла)
ГБ	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГТМ	гемодинамический тип микроциркуляции
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ЛДФ	лазерная доплеровская флоуметрия
МАУ	микроальбуминурия
МОК	минутный объем кровообращения
МЦР	микроциркуляторное русло
ОПСС	общее периферическое сопротивление сосудов
ПМ	показатель микроциркуляции
ПОМ	поражение органов-мишеней
РКК	резерв капиллярного кровотока
СРПВ	скорость распространения пульсовой волны
СРПВ _м	скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа
СРПВ _э	скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа
СтСт	стабильная стенокардия (напряжения)
УПСС	удельное периферическое сопротивление сосудов
ФК	функциональный класс
ЦГД	центральная гемодинамика

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф. Т. Скорость пульсовой волны — предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ишемической болезнью сердца / Ф. Т. Агеев, Орлова Я. А., Нуралиев Э. Ю. // Кардиологический вестн. — 2007. — № 1. — С. 17—23.
2. Антигипертензивная активность валсартана, влияние на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляцию: взгляд с позиций органопротекции / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, Е. А. Сон, В. А. Булатов // Системные гипертензии. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2004. — Т.6, № 1. — С.
3. Артериальная гипертензия и приверженность терапии / С. А. Шальнова, С. Кукушкин, Е. Маношкина, Т. Тимофеева // Врач. — 2009. — № 12. — С. 39—42.
4. Бадявин, Д. В. Нормативные показатели ЛДФ периферического кровотока в коже у женщин в зависимости от индекса массы тела / Р. В. Горенков, Л. Л. Ярченкова // Применение ЛДФ в медицинской практике : сб науч. тр. — М., 2002. — С. 6—8.
5. Беленков, Ю. Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 7—11.
6. Богданова, Э. А. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / Э. А. Богданова // Кардиология. — 2002. — Т. 42, № 7. — С. 36—40.
7. Бойцов, С. А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии / С. А. Бойцов // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 1, № 3. — С. 2—9.
8. Бойцов, С. А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертонии / С. А. Бойцов // Consilium Medicum. — 2004. — № 5. — С. 315—319.
9. Власов, Т. Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса / Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2002. — № 4. — С. 68—73.

10. Волков, В. С. Состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции и их взаимоотношения у больных гипертонической болезнью / В. С. Волков, А. Е. Цикулин // Кардиология. — 1981.— № 3.— С. 53—55.
11. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. — М. : Практика, 1999. — 459 с.
12. Гогин, Е. Е. Гипертоническая болезнь / Е. Е. Гогин. — М., 1997. — 400 с.
13. Гогин, Е. Е. Микроциркуляция при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / Е. Е. Гогин // Терапевт. арх. — 2006. — № 4. — С. 5—9.
14. Гогин, Е. Е. Неинвазивная инструментальная диагностика центрального, периферического и мозгового кровообращения при гипертонической болезни / Е. Е. Гогин, В. П. Седов // Терапевт. арх. — 1999. — № 4. — С. 5—10.
15. Грекова, М. В. Влияние возраста и уровня артериального давления на жесткость сосудистой стенки / М. В. Грекова // Вестн. Смоленской медицинской академии. Терапевтический выпуск. — 2006. — № 1. — С. 22—26.
16. Джанашия, П. Х. Нарушения реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. Попытка выделения групп риска / П. Х. Джанашия, С. М. Сорокалетов, Е. В. Жилев // Реологические исследования в медицине. — 1997. — № 1. — С. 68—74.
17. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — № 7 (6), прил. 4. — С. 4—40.
18. Дроздецкий, С. И. Исследование вегетативного гомеостаза у пациентов с артериальной гипертензией / С. И. Дроздецкий, М. Е. Глотова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 3(3). — С. 36—42.

19. Жмеренецкая, Е. В. Микроциркуляция и влияние на нее некоторых гипотензивных препаратов при артериальной гипертензии : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Жмеренецкая Елена Викторовна. — Хабаровск, 2009. — 24 с.
20. Зайчик, А. Ш. Общая патофизиология / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2001. — 624 с.
21. Затейщиков, Д. А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Д. А. Затейщиков, Л. О. Минушкина, О. Ю. Кудряшова // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 2. — С. 14—17.
22. Захарова, Н. И., Оценка состояния микроциркуляции у пациентов с нейроциркуляторной дистонией и гипертонической болезнью I стадии / Н. И. Захарова, С. Н. Ермолев, Ю. В. Пархоменко // Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в практике : сб. науч. тр. — СПб., 2004. — С. 30—31.
23. Значение сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний для здоровья населения России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2002. — № 2. — С. 3—7.
24. Илюхин О.В., Эластичность и реактивность магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью / О. В. Илюхин, Ю. М. Лопатин, Е. Л. Калганова // Кардиология. — 2005. — № 10. — С. 52—53.
25. Илюхин, О. В. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки / О. В. Илюхин, Ю. М. Лопатин // Вестн. ВолГМУ. — 2006. — № 1 (17). — С. 3—8.
26. Инструкция по применению компьютеризированного лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02. — М. : Лазма, 2005. — 32 с.

27. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы / под ред. Т. С. Виноградовой. — М. : Медицина, 1986. — 416 с.
28. Канищева, Е. М. Возможность оценки состояния микроциркуляторного русла и стенок крупных сосудов / Е. М. Канищева, А. А. Федорович // Сердце. — 2010. — Т. 9, № 1 (51). — С. 65—70.
29. Караганов, Я. Л. Микроангиология : атлас / Я. Л. Караганов, Н. В. Кердваренко, В. Н. Левин ; под ред. В. В. Куприянова. — Кишинев : Штиинца, 1982. — 248 с.
30. Кардиоваскулярная профилактика : нац. рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Национального научного общества «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 10 (6), прил. 2. — С. 4—63.
31. Кардиология: нац. рук-во / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 1232 с.
32. Кириченко, А. А. Артериальная гипертония в вопросах и ответах : пособие для врачей / А. А. Кириченко, Г. А. Барышникова, А. Г. Евдокимова. — М. : МедЭкспертПресс, 2009. — 30 с.
33. Кириченко, Л. Л. Оценка микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии / А. А. Кириченко, Ю. А. Бабич, Ж. И. Вашева. — М. : МГМСУ, 2007. — 16 с.
34. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В.С. Моисеев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 864 с.
35. Козлов В. И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения / В. И. Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 84—101.
36. Козлов В.И. Современные тенденции развития лазерной доплеровской флоуметрии в оценке микроциркуляции крови / В. И. Козлов // Материалы I Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». — М., 1996. — С. 3—12.

37. Козлов, В. И. Анализ флуктуаций капиллярного кровотока у человека методом лазерной доплеровской флоуметрии / В. И. Козлов, Л. В. Корси, В. Г. Соколов // Материалы I Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». — М., 1996. — С. 38—47.
38. Козлов, В. И. Исследование колебаний кровотока в системе микроциркуляции / В. И. Козлов, В. В. Сидоров // Материалы II Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». — М., 1998. — С. 8—14.
39. Козлов, В. И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии / В. И. Козлов, Ф. Б. Мач, О. А. Литвин. — М., 2001. — 24 с.
40. Козлов, В. И. Механизм модуляции кровотока в системе микроциркуляции и его расстройство при гипертонической болезни / В. И. Козлов // Материалы III Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». — М., 2000. — С. 5—15.
41. Козлов, В. И. Микроциркуляция крови: оценка состояния и диагностика расстройств капиллярного кровотока / В. И. Козлов // Ангиология и сосудистая хирургия : матер. IV Всерос. конф. с международным участием «Микроциркуляция в клинической практике». — 2012. — Т. 18, прил. — С. 6—7.
42. Козлов, В. И. Развитие системы микроциркуляции / В. И. Козлов. — М. : РУДН, 2012. — 314 с.
43. Колесниченко, О. Ю. К вопросу о новой объединяющей гипотезе: сердце, макроциркуляция и микроциркуляция / О. Ю. Колесниченко, Ю. Ю. Колесниченко, Д. Г. Саенко // Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике : сб. науч.тр. — СПб., 2004. — С. 35—37.
44. Константинова, Е. Э. Закономерности изменения микроциркуляторного русла при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии /

- Е. Э. Константинова // Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике : сб. науч.тр. — СПб., 2004. — С. 89—92.
45. Котлярова, М. В. Клинико-функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертонией : автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.05 / Котлярова Маргарита Валерьевна. — Иваново, 2006. — 20 с.
46. Котовская, Ю. В. Анализ пульсовой волны: новая жизнь старого метода / Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава // Сердце. — 2007. — № 3. — С. 133—137.
47. Кочкина, М. С. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение / М. С. Кочкина, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. — 2005. — № 1. — С. 63—71.
48. Красников, Г. В. Возрастные особенности осцилляций периферического кровотока в коже / Г. В. Красников, С. Г. Матрусов, А. Н. Черемес // Материалы III Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». — М., 2000. — С. 32—34.
49. Крупаткин, А. И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей / А. И. Крупаткин. — М. : Научный мир, 2003. — 328 с.
50. Крупаткин, А. И. Современные возможности анализа поведения микроциркуляции крови как нелинейной динамической системы / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров, А. О. Кучерик // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — № 1 (33). — С. 61—67.
51. Куприянов, В. В. Микроциркуляторное русло / В. В. Куприянов, Я. Л. Караганов, В. И. Козлов. — М. : Медицина, 1975. — 216 с.
52. Кушаковский, М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение / М. С. Кушаковский. — СПб. : Фолиант, 2002. — 416 с.
53. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови : метод. пособие для врачей / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова, Ф. Б. Литвин. — М., 2012. — 32 с.

54. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. — М. : Медицина, 2005. — 256 с.
55. Ложакова, М. В. Соотношение объемных и микроциркуляторных показателей кровотока у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией / М. В. Ложакова // Сборник статей X Межрегионального кардиологического форума «Неделя здорового сердца». — Н. Новгород, 2006. — С. 103—105.
56. Лопатин, Ю. М. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертензией / Ю. М. Лопатин // Кардиология. — 2004. — № 5. — С. 48—53.
57. Лопатин, Ю. М. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции / Ю. М. Лопатин, О. В. Илюхин // Сердце. — 2007. — Т. 6, № 3(35). — С. 128—132.
58. Лукьянов, В. Ф. Состояние вазомоции и реактивности микроциркуляторных сосудов при гипертонической болезни / В. Ф. Лукьянов // Материалы I Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». — М., 1996. — С. 54—56.
59. Маколкин, В. И. Влияние низкодозовой комбинации антигипертензивных препаратов на состояние микроциркуляции / В. И. Маколкин, К. К. Осадчий, Е. А. Гладышева // Кардиология. — 2005. — № 2. — С. 24—25.
60. Маколкин, В. И. Генетические аспекты в патогенезе и лечении артериальных гипертензий / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, Д. А. Напалков // Терапевт. арх. — 1999. — № 4. — С. 68—71.
61. Маколкин, В. И. Гипертоническая болезнь / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков. — М. : Русский врач, 2000. — 96 с.
62. Маколкин, В. И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии / В. И. Маколкин // Кардиология. — 2006. — № 2. — С. 83—85.

63. Маколкин, В. И. Особенности обмена катехоламинами у больных начальными стадиями гипертонической болезни / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, Т. Д. Большакова // *Терапевт. арх.* — 1997. — № 9. — С. 23—27.
64. Маколкин, В. И. Оценка влияния периндоприла на величину АД, ремоделирование сосудов и микроциркуляцию при гипертонической болезни / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, Т. В. Ренскова // *Кардиология.* — 2001. — № 41. — С. 13—17.
65. Маколкин, В. И. Принципы и пути органопротекции при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. И. Маколкин // *Consilium Medicum.* — 2003. — Т. 5, № 11. — С. 649—651.
66. Маркова, Л. И. Состояние гемодинамики и микроциркуляции у больных гипертонической болезнью при длительном контролируемом лечении лизиноприлом / Л. И. Маркова, И. В. Кузнецова, В. В. Кореньков // *Кардиология.* — 2003. — № 12. — С. 47—50.
67. Мартынов, А. И. Влияние гипотензивной терапии на растяжимость периферических артерий при артериальной гипертензии / А. И. Мартынов // *Терапевт. арх.* — 2002. — № 8. — С. 82—84.
68. Мартынов, А. И. Особенности растяжимости периферических артерий при эссенциальной гипертензии / А. И. Мартынов, О. Д. Остроумова, Н. Е. Мамаев // *Терапевт. арх.* — 2002. — № 4. — С. 85—88.
69. Мартынов, А. И. Растяжимость аорты при артериальной гипертензии / А. И. Мартынов, О. Д. Остроумова, В. Е. Синицын // *Кардиология.* — 2001. — № 2. — С. 59—65.
70. Масленникова, О. М. Эластичность артерий: физиология, методы оценки и коррекция / О. М. Масленникова. — Иваново, 2008. — 132 с.
71. Мач, Э. С. Инструкция по применению лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01 / Э. С. Мач, В. И. Козлов, В. В. Сидоров. — М., 2000. — 32 с.

72. Мач, Э. С. Лазердоплерфлоуметрия в оценке микроциркуляции в условиях клиники / Э. С. Мач // Материалы I Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». — М., 1996. — С. 56—64.
73. Микроциркуляция в кардиологии / под ред. В. И. Маколкина. — М. : Визарт, 2004. — 136 с.
74. Микроциркуляция и способы ее коррекции / Н. А. Ефименко, Н. Е. Чернеховская, Т. А. Федорова, В. К. Шишло. — М., 2003. — 174 с.
75. Микроциркуляция у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возрастов / Г. Г. Ефремушкин, Е. А. Денисова, А. А. Молчанова, С. А. Шацкевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 2. — С. 20—27.
76. Моисеев, С. В. Симпатическая нервная система и артериальная гипертензия: новые подходы к лечению / С. В. Моисеев // Клин. фармакология и терапия. — 2002. — № 11(3). — С. 55—60.
77. Морман, Д. Физиология сердечно-сосудистой системы : пер. с англ. / Д. Морман, Л. Хеллер. — СПб. : Питер, 2000. — 256 с.
78. Мулвани, М. Ж. Периферическая сосудистая система при эссенциальной гипертензии / М. Ж. Мулвани // Медикография Фармацевтической группы Сервье: сердечно-сосудистое ремоделирование. — М., 1997. — С. 11—15.
79. Мусихина, Н. А. Структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца, влияние фелодипина и периндоприла / Н. А. Мусихина, О. В. Юферова, Л. И. Гапон // Терапевт. арх. — 2009. — № 9. — С. 13—16.
80. Назарова, О. А. Исследование эластических свойств сосудов при артериальной гипертензии / О. А. Назарова, О. М. Масленникова. — Иваново, 2008. — 60 с.
81. Назарова, О. А. Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней / О. А. Назарова, О. М. Масленникова, Ф. Ю. Фомин. — Иваново, 2007. — 99 с.

82. Небиеридзе, Д. В. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции / Д. В. Небиеридзе, Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 3(3). — С. 94—99.
83. Небиеридзе, Д. В. Микроциркуляторные расстройства при артериальной гипертензии и перспективы их коррекции / Д. В. Небиеридзе, Е. В. Шилова, С. Н. Толпыгина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 3 (4).— С. 28—32.
84. Небиеридзе, Д. В. Микроциркуляция как новая стратегическая мишень терапии артериальной гипертензии / Д. В. Небиеридзе. — М., 2001. — 20 с.
85. Недогода, С. В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии / С. В. Недогода, Т. А. Чаляби // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 1, № 4. — С. 67—73.
86. Никитин, Ю. П. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности / Ю. П. Никитин, И. В. Лапицкая // Кардиология. — 2005. — № 11. — С. 113—120.
87. Оганов, Р. Г. Гиперреактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы при сердечно-сосудистых заболеваниях и способы ее коррекции / Р. Г. Оганов, С. Ю. Марцевич, И. Е. Колтунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — № 3. — С. 27—31.
88. Оганов, Р. Г. Ишемическая болезнь сердца / Р. Г. Оганов, Ю. М. Поздняков, В.С. Волков. — М., 2002. — 304 с.
89. Оганов, Р. Г. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Профилактическая медицина. — 2009. — Т. 12, № 6. — С. 3—7.
90. Орлова, Я. А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Я. А. Орлова, Ф. Т. Агеев // Сердце. — 2006. — № 2. — С. 65—69.

91. Орлова, Я. А. Оценка жесткости магистральных артерий — новые перспективы неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза / Я. А. Орлова, А. Е. Кузьмина, И. В. Барина // Терапевт. арх. — 2009. — № 81 (4). — С. 8—13.
92. Ощепкова, Е. В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001—2006 гг. и пути по ее снижению / Е. В. Ощепкова // Кардиология. — 2009. — № 2. — С. 67—72.
93. Патогенетические особенности начальных стадий гипертонической болезни и возможности нелекарственной терапии / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, Л. Г. Урсова, Т. Д. Большакова // Вестн. РАМН. — 1995. — № 10. — С. 12—16.
94. Подзолков, В. И. Нарушения микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг» / В. И. Подзолков, В. А. Булатов // Сердце. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 132—137.
95. Поздняков, Ю. М. Стенокардия / Ю. М. Поздняков, В. С. Волков. — М., 2006. — 336 с.
96. Поливода, С. Н. Ремоделирование артерий эластического типа у больных гипертонической болезнью: диагностическая значимость пульсового давления / С. Н. Поливода, А. А. Черепок, Р. А. Сычев // Клин. медицина. — 2004. — № 9. — С. 35—39.
97. Постнов, Ю. В. Гипертоническая болезнь как мембранная патология / Ю. В. Постнов // Кардиология. — 1975. — № 8. — С. 18—23.
98. Преображенский, Д. В. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. — Ч. III. Возможность обратного развития гипертрофии левого желудочка с помощью антигипертензивных препаратов / Д. В. Преображенский // Кардиология. — 2004. — № 4. — С. 89—94.
99. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии / В. В. Бранько, Л. С. Камшилина, В. И. Маколкин, В. Д. Вахляев // Рос. мед. журн. — 1998. — № 3. — С. 34—38.

100. Рогоза, А. Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией / А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонова, Н. М. Чихладзе. — М. : Атмосфера, 2008. — 72 с.
101. Родионов, И. М. Адаптация резистивных сосудов к уровню трансмурального давления / И. М. Родионов, О. С. Тарасова, В. Б. Кошелев // Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова. — 2001. — Т. 87, № 11. — С. 1477—1487.
102. Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. — М. : Медиа Медика, 2005. — 784 с.
103. Рябиков, А. Н. Жесткость артериальной стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний. Новые возможности оценки артериальной ригидности — раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний / А. Н. Рябиков, С. К. Малютина, С. В. Иванов // Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2007.
104. Савицкий, Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Н. Н. Савицкий. — Л. : Медицина, 1974. — 308 с.
105. Саркисов, К. Г. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод оценки состояния кровотока в микрососудах / К. Г. Саркисов, Г. В. Дуфак // Методология флоуметрии. — М., 1999. — С. 9—14.
106. Сафар, М. Е. Сердечно-сосудистое ремоделирование / М. Е. Сафар, Д. М. Лондон, А. Сафар // Медикография Фармацевтической группы Сервье: сердечно-сосудистое ремоделирование. — М., 1997. — С. 3—5.
107. Селезнев, С. А. Клинические аспекты микрогемоциркуляции / С. А. Селезнев, Г. И. Назаренко, В. С. Зайцев. — Л. : Медицина, 1986. — 208 с.
108. Сидоров, В. В. Комплексный анализ гемодинамических ритмов / В. В. Сидоров // Материалы III Всероссийского симпозиума «Применение

- лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». — М., 2000. — С. 16—18.
109. Склизкова, Л. А. Микроциркуляция у больных с артериальной гипертензией / Л. А. Склизкова // Материалы III Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». — М., 2000. — С. 87—88.
110. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, В.И. Павлов, В. В. Самойленко // Кардиология. — 2002. — № 7. — С. 36—40.
111. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, В.И. Павлов, В. В. Самойленко // Кардиология. — 2003. — № 5. — С. 60—67.
112. Сторожаков, Г. И. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертензией молодого возраста / Г. И. Сторожаков // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 17—20.
113. Струтынский, А. В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация / А. В. Струтынский. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 208 с.
114. Танканаг, А. В. Применение вейвлет-преобразования для анализа лазерных доплеровских флуорограмм / А. В. Танканаг, Н. К. Чемерис // Материалы IV Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». — Пущино, 2002. — С. 29—39.
115. Танканаг, А. В. Регрессионная модель возрастных изменений в микроциркуляторном русле кожи человека / А. В. Танканаг, И. В. Тихонова, Н. К. Чемерис // Вестн. новых медицинских технологий. — 2005. — № 12 (1). — С. 101.
116. Тихонова, И. В. Исследование эндотелий-зависимых колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека / И. В. Тихонова,

- А. В. Танканаг, Н. И. Косякова // Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова. — 2006. — № 21(12). — С. 1200—1211.
117. Том, С. А. Структурные изменения сердца и кровеносных сосудов при гипертонии: роль в патогенезе и лечении / С. А. Том, А. Хьюдж // Медикография Фармацевтической группы Сервье: сердечно-сосудистое ремоделирование. — М., 1997. — С. 58—64.
118. Федорович, А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А. А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — № 1. (33). — С. 49—60.
119. Физиология человека : пер. с англ. В 4 т. / под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. — М. : Мир, 1985.
120. Флоря, В. Г. Ремоделирование периферических сосудов сопровождается становлением хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца / В. Г. Флоря // Кардиология. — 1998. — № 4. — С.14—19.
121. Флоря, В. Г. Ремоделирование сосудов как патогенетический компонент заболеваний сердечно-сосудистой системы / В. Г. Флоря, Ю. М. Беленков // Кардиология. — 1996. — № 12. — С. 72—77.
122. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы / Э. В. Земцовский, М. В. Тихоненко, С. В. Реева, М. М. Демидова. — СПб. : ИНКАРТ, 2004. — 80с.
123. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. — 3-е изд. — М. : Бином-Пресс, 2007. — 512 с.
124. Цанкетти, А. Ремоделирование сосудов и антигипертензивная терапия / А. Цанкетти // Медикография Фармацевтической группы Сервье: сердечно-сосудистое ремоделирование. — М., 1997. — С. 51—52.

125. Чазова, И. Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (четвертый пересмотр) / И. Е. Чазова, Д. В. Небиеридзе, С. А. Бойцов // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5—26.
126. Чазова, И. Е. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение / И. Е. Чазова // Терапевт. арх. — 2002. — № 9. — С. 50—56.
127. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. — М. : Медицина, 1984. — 456 с.
128. Швидкая, Е. П. Состояние микроциркуляции у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Швидкая Елена Павловна. — Иваново, 2005. — 18 с.
129. Шевченко, О. П. Ишемическая болезнь сердца / О. П. Шевченко, О. Д. Мишнев. — М., 2005. — 416 с.
130. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. — М., 1993.
131. Шляхто, Е. В. Гипертоническая болезнь. Патогенез и прогрессирование с позиции нейрогенных механизмов / Е. В. Шляхто // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — № 3. — С. 22—26.
132. Шляхто, Е. В. Клеточные аспекты ремоделирования при артериальной гипертензии / Е. В. Шляхто, О. М. Моисеева // Артериальная гипертензия. — 2002. — № 8. — С. 45—48.
133. Шляхто, Е. В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. — 2003. — № 3. — С. 81—88.
134. Шляхто, Е. В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Сердце. — 2002. — Т. 1, № 5. — С. 232—234.

135. A system for noninvasive measurement of arterial pulse velocity in different vascular territories / O. Infante [et al.] // Arch. Inst. Cardiol. Mex. — 1999. — Vol. 69, № 4. — P. 330—337.
136. Angec, J. A. Role of the endothelium in the genesis of cardiovascular disease J. A. Angec // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1996. — № 24 (5). — P. 297—304.
137. Angiotensine II type 1 receptor-153 A/G and 1166 A/C gene polymorphisms and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects / M. Lajemi [et al.] // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 407—413.
138. Antonios, T. F. Rarefaction of skin capillary in essential hypertension — is it structural? A study using intravital videomicroscopy / T. F. Antonios, D. R. Singer, N. D. Markandu // Am. J. Hypertens. — 1996. — № 10. — P. 112—123.
139. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients / R. Asmar [et al.] // Blood Pressure. — 1995. — № 4. — P. 48—54.
140. Aortic pulse wave velocity as marker of cardiovascular risk in hypertensive patients / J. Blancer [et al.] // Hypertension. — 1993. — № 33. — P. 1111—1117.
141. Aortic pulse wave velocity in young normotensives with a family history of hypertension / M. V. Rajzer [et al.] // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17, № 12. — P. 1821—1824.
142. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension / S. Laurent [et al.] // Stroke. — 2003. — № 34. — P. 1203—1206.
143. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / P. Boutouyrie [et al.] // Hypertension. — 2002. — № 39. — P. 10—15.
144. Asmar, R. G. REASON Project (pREterax in regression of Arterial Stiffness in a contrOLled double-bliNd Study). Amelioration of arterial properties with a perindopril-indapamide very-low-dose combination / R. G. Asmar,

- G. M. London, M. E. O'Rourke // *J. Hypertension*. — 2001. — Vol. 4 (Suppl.). — P. 15—20.
145. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse-wave velocity measurement: validation and clinical application studies / R. Asmar [et al.] // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 26. — P. 485 — 490.
146. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity // L. A. Bortolotto [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 13, № 2. — P. 165—171.
147. Avolio, A. P. Pulse wave velocity and hypertension / A. P. Avolio // *Arterial and venous systems in essential hypertension* / ed. by M. Safar. — Boston, Mass : Martinus-Nijhoff, 1991. — P. 133—152.
148. Baumbach, G. L. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension / G. L. Baumbach // *Heistad Hypertension*. — 1989. — № 13. — P. 968—972.
149. Bertuccio, P. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe / P. Bertuccio, F. Levi, F. Lucchini // *Eur. J. of Cardiovasc. Prevention & Rehabilitation*. — 2011. — № 18. — P. 627—634.
150. Bianci, S. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications / S. Bianci, R. Bigazzi, V. M. Campe-se // *Am. J. Kidney Dis.* — 1999. — № 34. — P. 973—995.
151. Bircher, A. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis / A. Bircher, E. M. de Boer, T. Agner // *Contact Dermatitis*. — 1994. — № 30(2). — P. 65—72.
152. Bots, M. L. ACE Inhibition with perindopril and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial / M. L. Bots, W. J. Remme, T. F. Luscher // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2007. — Vol. 21 (4). — P. 269—279.

153. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans / S. Laurent [et al.] // *Hypertension*. — 1994. — Vol. 23. — P. 878—883.
154. Cheng, C. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects / C. Cheng, C. Daskalakis, B. Falkner // *J. Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2008. — № 2. — P. 79—88.
155. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives / C. D. Gatzka [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 4. — P. 573—577.
156. Danhof, B. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study / B. Danhof, P. Gosse // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 11. — P. 2063—2070.
157. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension / L. M. Resnick [et al.] // *Hypertension*. — 1997. — Vol. 30. — P. 645—659.
158. Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in never—treated hypertensives / M. Lajemi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 14. — P. 755—760.
159. Folkow, B. Adaptive structural changes of the vascular wall in hypertension and their relation to the control of peripheral resistance / B. Folkow, G. Grimby, O. Thulesius // *Acta Physiol. Scand.* — 1958. — № 44. — P. 255—272.
160. Folkow, B. *Circulation* / B. Folkow, E. Neil. — New York : Oxford University Press ; London ; Toronto, 1971. — 463 p.
161. Folkow, B. Pathophysiology of hypertension: differences between young and elderly / B. Folkow // *J. Hypertens.* — 1993. — № 11, Suppl. S. — P. 21—24.
162. Ganau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1992. — № 19. — P. 1550—1558.

163. Gasser, P. Nailfold microcirculation in normotensive and essential hypertensive subjects, as assessed by video-microscopy / P. Gasser, F. R. Buhler // *J. Hypertens.* — 1992. — Vol. 10. — P. 83—92.
164. Gibbons, G. H. The emerging concept of vascular remodeling / G. H. Gibbons, V. J. Dzau // *New Engl. J. Med.* — 1994. — № 20. — P. 1431—1438.
165. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology / G. Mancia [et al.] // *J. Hypertens.* — 2007. — № 25 (6). — P. 1105—1187.
166. Handa, S. P. The relationship of plasma norepinephrine levels and aortic distensibility in elderly with isolate systolic hypertension / S. P. Handa, J. Wong, H. K. Wolf // *Am. J. Hypertens.* — 1995. — № 8. — P. 422—425.
167. Harder, D. R. Pressure-induced myogenic activation of cat cerebral arteries is dependent on intact endothelium / D. R. Harder // *Circ. Res.* — 1987. — № 60. — P. 102—107.
168. Hypertension: increase of collagen biosynthesis in arteries but not in veins / K. Iwatsuki [et al.] // *Science.* — 1977. — № 198. — P. 403—405.
169. Impaired endothelial function in hypertensive patients with target organ damage / J. Z. Xu [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* — 2009. — № 23(11). — P. 751—757.
170. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol / R. G. Asmar [et al.] // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 922—926.
171. In vivo human brachial artery elastic mechanics: effects of smooth muscle relaxation / A. J. Bank [et al.] // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 41—47.
172. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients / H. Debbabi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 2006. — № 19 (5). — P. 477—483.

173. Influence of the arterial blood pressure and nonhaemodynamic factors on regional arterial wall properties in moderate essential hypertension / D. L. Duprez [et al.] // *J. Hum. Hypertension*. — 1996. — № 10. — P. 251—256.
174. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives / C. Bussy [et al.] // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35. — P. 1049—1025.
175. Isoyama, S. Coronary vasculature in hypertrophy. Isoyama S. // *Left Ventricular Hypertrophy* / ed. by D. J. Sheridan. — 1th ed. — London, 1998. — P. 29—36.
176. Jaffe, M. D. Mechanism of arterial dilatation following occlusion in femoral arterial blood flow in dogs / M. D. Jaffe, P. W. Rowe // *Circulat. Res.* — 1980. — № 27. — P. 727—737.
177. Johnson, P. C. Contributions of pressure and flow sensitivity to autoregulation in mesenteric arterioles / P. C. Johnson, M. Intaglietta // *Am. J. Physiol.* — 1986. — № 231. — P. 1686—1698.
178. Kamiya, A. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery / A. Kamiya, T. Togava // *Am. J. Physiol.* — 1980. — № 239, Suppl. H. — P. 14—21.
179. Lacourciere, Y. Effects of perindopril on elastic and structural properties of large arteries in essential hypertension / Y. Lacourciere, R. Beliveau, H. S. Conter // *Can. J. Cardiol.* — 2004. — № 20. — P. 795—799.
180. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 37. — P. 1236—1241.
181. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2588—2605.
182. Laurent, S. Structural and genetic bases of arterial stiffness / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Lacolley // *Hypertension*. — 2005. — № 45(6). — P. 1050—1055.

183. Lechman, E. D. Relation between number of cardiovascular risk factors/events and noninvasive Doppler ultrasound assessments of aortic compliance / E. D. Lechman, K. D. Hopkins, A. Rawesh // *Hypertension*. — 1998. — Vol. 32. — P. 565—569.
184. Left ventricular mass and arterial compliance: relation to coronary heart disease and its risk factors in South Indian adults / K. Kumaran [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 83, № 1. — P. 1—9.
185. Levy, B. Microcirculation in hypertension: therapeutic implications / B. Levy // *Medicographia*. — 1999. — Vol. 21, № 1. — P. 62—64.
186. London, G. M. Large artery function and alterations in hypertension / G. M. London // *J. Hypertens. Suppl.* — 1995. — Vol. 13. — № 2. — P. 35 — 38.
187. Lund-Johansen, P. Haemodynamics of essential hypertension // In Swales J.D., ed. *Textbook of hypertension* / P. Lund-Johansen. — Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1994. — P. 61—76.
188. Luscher, T. F. Microcirculation and endothelium / T. F. Luscher, L. V. D'Uscio // *Microcirculation and cardiovascular disease*. — London, 2000. — P. 31—45.
189. Mackenzie, I. S. Assessment of arterial stiffness in clinical practice Mackenzie / I. S. Mackenzie, I. B. Wilkinson, J. R. Cockcroft // *Q. J. Med.* — 2002. — Vol. 95. — P. 67—74.
190. Martinez, M. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary-care-based study / M. Martinez, A. Moreno, A. Aguirre // *J. Hypertension*. — 2001. — № 19. — P. 319—326.
191. Mayet, I. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension / I. Mayet, A. Hughes // *Heart*. — 2003. — № 89. — P. 1104—1109.
192. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? / B. I. Levy [et al.] // *Circulation*. — 2001. — № 104. — P. 735—740.

193. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension / A. S. Greene [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1989. — № 256, Suppl. H. — P. 126—131.
194. Mogensen, C. E. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER / C. E. Mogensen, G. Viberti, S. Halimi // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 5. — P. 1063—1071.
195. Mombouli, J-V. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy / J-V. Mombouli, P. M. Vanhoutte // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1999. — № 31. — P. 61—74.
196. Mulvany, M. J. The structure of the resistance vasculature in essential hypertension / M. J. Mulvany // *J. Hypertens.* — 1987. — № 5. — P. 129—136.
197. Newby, A. C. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia / A. C. Newby, A. B. Zaltsman // *J. Pathol.* — 2000. — № 190. — P. 300—309.
198. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease / J. N. Cohn [et al.] // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 26. — P. 503—508.
199. Norgen, L. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgen, W. R. Hiatt, J. A. Dormandy // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 33, Suppl. 1. — P. 1—75.
200. Perindopril: do randomised, controlled trials support an ACE inhibitor class effect? A meta-analysis of clinical trials / J. R. Snyman [et al.] // *Cardiovascular J. of Africa.* — 2009. — Vol. 20, № 2. — P. 127—134.
201. Plasma homocysteine, aortic stiffness and renal function in hypertensive patients / L. A. Bortolotto [et al.] // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 34, № 4. — P. 837—842.
202. Possible role of the vascular renin-angiotensin system in hypertension and vascular hypertrophy / R. Morishita [et al.] // *Hypertension.* — 1992. — № 19, Suppl. II. — P. 62—67.
203. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analyses based on National Health and Nutrition Exami-

- nation Survey (NHANES) III / S. S. Franklin [et al.] // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 37. — P. 869—874.
204. Prewitt, R. L. Development of microvascular rarefaction in spontaneously hypertensive rats / R. L. Prewitt, L. L. Chen, R. Dowell // *Am. J. Physiol.* — 1982. — № 243. — P. 243—251.
205. Protasov, K. V. Peripheral arterial stiffness and myocardial remodeling in patients with systolic-diastolic and isolated systolic arterial hypertension / K. V. Protasov, A. Dzizinsky, D. Sinkevich // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 25. — P. 20—24.
206. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations / R. Asmar [et al.] // *Am. J. Hypertension*. — 2001. — № 14. — P. 91—97.
207. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study / R. Asmar [et al.] // *J. Hypertension*. — 2001. — № 19. — P. 813—818.
208. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients / X. Girerd [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 31. — P. 1064—1073.
209. Safar, M. E. Current perspectives of arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases / M. E. Safar, B. I. Levy, H. Struijker-Boudier // *Circulation*. — 2003. — № 107 (22). — P. 2864—2869.
210. Safar, M. E. Structural changes of large arteries in sustained essential hypertension / M. E. Safar, A. C. Simon, J. A. Levenson // *Hypertension*. — 1984. — Vol. 6, № 3. — P. 99—104.
211. Sarzani, R. Growth factor expression in aorta of normotensive and hypertensive rats / R. Sarzani, P. Brecher, A. V. Chobanian // *J. Clin. Invest.* — 1987. — № 83. — P. 1404—1408.

212. Schmid-Schonbein, G. W. What relevance of microcirculation in cardiovascular disease? / G. W. Schmid-Schonbein // *Microcirculation and cardiovascular disease*. — London, 2000. — P. 1—13.
213. Schmid-Schonbein, H. Synergetic Interpretation of Patterned Vasomotor Activity in Microvascular Perfusion: Discrete Effects of Miogenic and Neurogenic Vasoconstriction as well as Arterial and Venous Pressure Fluctuation / H. Schmid-Schonbein, S. Ziege, R. Grebe // *Int. J. Micror.* — 1997. — Vol. 17. — P. 346—359.
214. Scwartzkophff, B. Myocardial ischemia in hypertension: the role of coronary microcirculation abnormalities / B. Scwartzkophff, M. Kelm, B. E. Strauer // *Medicographia*. — 1999. — Vol. 21. — P. 65—69.
215. Silvestre, J. S. Very-low-dose combination of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril and the diuretic indapamide induces an early and sustained increase in neovascularization in rat ischemic legs / J. S. Silvestre, N. Kamsu-Kom, M. Clergue // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2002. — Vol. 3. — P. 1038—1043.
216. Simon, A. Stratification of vascular risk in hypertension and therapeutic perspective / A. Simon, J. Levenson // *Am. J. Hypertens.* — 1995. — Vol. 8, № 10. — P. 45—48.
217. Stefanovska, A. Wavelet Analysis of Oscillations in Peripheral Blood Circulation Measured by Doppler Technique / A. Stefanovska, M. Bracic, H. D. Kvernmo // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* — 1999. — Vol. 46, № 10. — P. 1230—1239.
218. Structural rarefication of skin capillary in essential hypertension / T. F. Antonios [et al.] // *J. Hypertension*. — 1999. — № 33. — P. 998—1001.
219. Struicer Boudier, H. A. J. Microcirculation in hypertension / H. A. J. Struicer Boudier // *Eur. Heart J. Suppl.* — 1999. — Vol. 1, Suppl. L. — P. 32—37.

220. Struijker Boudier, H. A. Angiogenesis and hypertension / H. A. Struijker Boudier, F. A. le Noble, F. R. Stassen // *J. Hypertension*. — 1998. — № 16. — P. 1563—1572.
221. Struijker Boudier, H. A. Arteriolar and capillary remodeling in hypertension / H. A. Struijker Boudier // *Drugs*. — 1999. — № 59. — P. 37—40.
222. The age-related increase in arterial stiffness is augmented in phases according to the severity of hypertension / H. Tomiyama [et al.] // *Hypertens. Res.* — 2004. — № 27. — P. 465—470.
223. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature / K. Rakusan [et al.] // *Microvasc. Res.* — 2000. — № 59. — P. 243—254.
224. Tomiyama, H. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome / H. Tomiyama, Y. Koji, M. Yambe // *Circulation*. — 2005. — Vol. 69. — P. 815—822.
225. Vascular remodeling / M. G. Mulvany [et al.] // *Hypertension*. — 1996. — № 28. — P. 505—506.
226. Vicaut, E. Microcirculation and arterial hypertension / E. Vicaut // *Drugs*. — 1999. — № 58. — P. 1—10.
227. Waddell, T. K. Carotid pressure is a better predictor of coronary artery disease severity than brachial pressure / T. K. Waddell, A. M. Dart, T. L. Medley // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 38, № 4. — P. 927—931.
228. Wilkinson, I. B. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo / I. B. Wilkinson, A. Qasem, C. M. McEniery // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 213—217.
229. Yamashina, A. Validity, reproducibility and clinical significance of noninvasive pulse wave velocity measurement / A. Yamashina, H. Tomiyama, K. Takeda // *Hypertens. Res.* — 2002. — Vol. 25, № 3. — P. 359—364.
230. Zrawford, M. Recommendation for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography / M. Zrawford, N. V. Schiller, P. M. Shan // *J. Soc. Echocardiogr.* — 1989. — № 2. — P. 358—367.